

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA INSTITUTO NACIONAL  
DE ENDOCRINOLOGIA

## **Estudio de algunos factores clínico-metabólicos asociados con la cardiopatía isquémica, en sujetos con alteraciones iniciales de la tolerancia a los carbohidratos**

*Dr. Pedro A. Perich, Dr. Roberto M. González*

*Perich, P. A.; R. M. González: Estudio de algunos factores clínico-metabólicos asociados con la cardiopatía isquémica, en sujetos con alteraciones iniciales de la tolerancia a los carbohidratos.*

Se estudiaron 315 sujetos (95 hombres y 220 mujeres) con antecedentes de intolerancia a la glucosa previa, intolerancia demostrada y diabetes mellitus, factores clínicos y metabólicos más relevantes asociados con la cardiopatía isquémica (CI). Se encontró incremento de la CI con la edad sin diferencias entre ambos sexos, al no influir en el nivel de complicación coronaria el grado de tolerancia a los carbohidratos, la obesidad, el hábito de fumar o los lípidos del plasma en estado basal (colesterol, HDL colesterol y triglicéridos). Resultó altamente significativa la correlación en los sujetos menores de 50 años, entre la hipertensión arterial y CI, así como en los mayores de 50 entre el hiperinsulinismo y CI. Se plantea y discute al hiperinsulinismo como un factor de riesgo independiente en la enfermedad coronaria.

### **INTRODUCCION**

La cardiopatía isquémica (CI) constituye la principal causa de muerte entre los adultos en nuestro país.

En los pacientes diabéticos el proceso aterosclerótico, es más severo, surge más precozmente y evoluciona a mayor velocidad que en los no diabéticos.<sup>1</sup>

La hiperglicemia ha sido relacionada con la enfermedad arterial, pero no se considera como un factor de riesgo independiente,<sup>2,3</sup> por lo que los mecanismos aterogénicos en el diabético no son aún bien conocidos.

Existe poca información sobre las complicaciones vasculares en los estadios iniciales del a diabetes mellitus (DM) y en aquellos sujetos que presentan alteraciones mínimas de la tolerancia a los carbohidratos.

Se ha señalado una alta prevalencia de lesión de los vasos coronarios en pacientes con intolerancia a los carbohidratos, asociados con el hábito de fumar y a la hipercolesterolemia,<sup>4</sup> además, se ha informado hasta el 64% de sujetos no diabéticos con enfermedad coronaria y tolerancia anormal a la glucosa contra el 10 % del control de la población normal.

En los trabajos previos de nuestro grupo hemos señalado las complejas interrelaciones patobioquímicas que ocurren en estos sujetos, que incluyen no sólo trastornos de la tolerancia a la glucosa, sino alteraciones de la secreción de insulina, de la sensibilidad de los tejidos a la acción de estas hormonas y trastornos del metabolismo de los lípidos.<sup>5,7</sup>

Por lo expresado hemos estudiado las características de la cardiopatía isquémica, en un grupo de pacientes con antecedentes de intolerancia a los carbohidratos, intolerancia confirmada y diabetes mellitus sin hiperglicemia en ayunas, con el fin de determinar las relaciones entre su cardiopatía y las alteraciones metabólicas.

#### MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 315 sujetos (95 hombres y 220 mujeres), entre 15 y 85 años de edad con antecedentes de intolerancia a la glucosa previa (IGP), intolerancia demostrada (ICH) y diabetes mellitus (DM), según los criterios de la OMS.<sup>8</sup> Todos los casos presentaban niveles de glicemia en ayunas normal (menores de 140 *mg/dl*); el diagnóstico se realizó con los resultados de una prueba de tolerancia a la glucosa (PTG) y se obtuvieron muestras para la glucosa por el método de Schmidt<sup>9</sup> y de insulina por el método de Hales y Randle,<sup>10</sup> antes y a los 30, 60, 120, 180 *min* de administrar 75 *g* de glucosa. Se determinaron los niveles basales de colesterol,<sup>11</sup> triglicéridos<sup>12</sup> y HDL colesterol.<sup>13</sup>

Se realizó un estudio electrocardiográfico el cual fue clasificado según el código de Minesota.<sup>14</sup>

Se consideró como elementos de cardiopatía isquémica los patrones probables (1,1; 1,2 y 7,1) y posibles (1,3; 4,1; 4,2; 4,3; 5,1; 5,2 y 5,3) del código. El área de glucosa e insulina secretada durante la PTG oral se calculó por integración trapezoidal, por la fórmula de Newton, en una calculadora programable Sharp.

A todos los casos se les realizó examen clínico general. El criterio de obesidad estuvo dado por un índice de masa corporal<sup>15</sup> mayor de 27. Se consideraron como hipertensos los casos con cifras sistólicas mayores de 170 *mm* de Hg o de diastólica mayores de 90 *mm* de Hg.

Los niveles plasmáticos de colesterol se consideraron permisibles hasta 250 *mg* % y los triglicéridos hasta 160 *mg* %. Se utilizó el método  $X^2$  para análisis de las frecuencias.

#### RESULTADOS

Se encontró un incremento de la CI con la edad, sin diferencias entre ambos sexos; por lo expresado, los casos fueron divididos en 2 grupos, menores y mayores de 50 años (tabla 1), y es la frecuencia de CI de los últimos el doble de los primeros.

Tabla 1. Efecto de la edad y sexo en la frecuencia de CI en sujetos con trastornos de la tolerancia a la glucosa

Grupo etáreo	Masculino			Femenino			Total		
	Casos	CI	%	Casos	CI	%	Casos	CI	%
Menores de 50 años	48	4	8,3	108	15	13,9	156	19	12,2
Mayores de 50 años	45	11	24,4*	114	35	30,7*	159	46	28,9*
Total	93	15	16,1	222	50	22,5	315	65	20,6

\*  $P < 0,01$  en relación con los menores de 50 años.

El grado de intolerancia a los carbohidratos no influyó en el grado de complicación coronaria, tanto los casos con intolerancia a la glucosa previa como aquéllos con intolerancia demostrada, y diabéticos sin hiperglicemia en ayunas al momento del estudio, presentaron una frecuencia de cardiopatía similar. El mismo análisis aplicado a otros factores de riesgo como la obesidad y el hábito de fumar (tabla 2) presentó el mismo resultado negativo.

Tabla 2. Efecto del grado de intolerancia a la glucosa, la obesidad y el hábito de fumar, sobre la frecuencia de cardiopatía isquémica en sujetos con trastornos de la tolerancia a la glucosa

	Nivel de intolerancia a los carbohidratos		Grado de sobrepeso		Hábito de fumar	
	IGP*	Casos clínicos**	No obesos	Obesos	No fumadores	Fumadores
Casos	161	152	72	243	93	222
CI	31	34	12	53	18	47
%	19	22,4	16,7	21,8	19,4	21,2

\* IGP: Intolerancia a la glucosa previa.

\*\* Casos clínicos: Intolerancia demostrada y DM sin hiperglicemia en ayunas (para una definición de lo anterior, ver material y métodos y referencias<sup>8</sup>).

Los trastornos del metabolismo de los lípidos no se asociaron tampoco a incrementos de la frecuencia de CI; tanto los pacientes hipercolesterolémicos, como los hipertriglicéridémicos, o aquéllos con niveles bajos de HDL colesterol (tabla 3), presentaron una frecuencia de CI comparable a los sujetos normolipémicos de su mismo grupo etáreo.

Los sujetos menores de 50 años hipertensos presentaron una frecuencia significativamente mayor de CI que los hipertensos, mientras que en los mayores de 50 años la hipertensión no tuvo significación (tabla 4).

Tabla 3. Efecto de las alteraciones de los lípidos del plasma sobre la frecuencia de cardiopatía isquémica (CI) en sujetos con trastornos de la tolerancia a la glucosa

	Colesterol		Triglicéridos		HDL	
	Normal	Elevado*	Normal	Elevado*	Menor de 40 mg/dl	Mayor de 40 mg/dl
Casos	266	49	235	80	161	154
CI	55	10	52	13	30	35
%	20,7	20,4	22,1	16,3	18,6	22,7

\* Para los criterios de interpretación, ver material y métodos.

Tabla 4. Efecto de la hipertensión arterial sobre la frecuencia de cardiopatía isquémica (CI) en sujetos con tolerancia a la glucosa alterada

Grupo etáreo	Normotensos			Hipertensos		
	Casos	CI	%	Casos	CI	%
Menores de 50 años	121	10	8,3	35	9	25,7*
Mayores de 50 años	233	41	17,6	82	24	29,3

\*  $p < 0,01$  en relación con los no hipertensos de la misma edad.

Inversamente en los sujetos mayores de 50 años con una respuesta de secreción insulínica elevada (ATI mayor de  $20 \times 10^3$ ), presentaron una frecuencia de CI significativamente elevada, mientras que en los menores de 50 años el hiperinsulinismo no fue un hecho significativo (tabla 5).

Tabla 5. Efecto de los niveles de secreción de insulina sobre la frecuencia de cardiopatía isquémica, en sujetos con trastornos de la tolerancia a la glucosa

Grupo etáreo	ATI* menor de $10 \times 10^3$			ATI* entre $10$ y $19 \times 10^3$			ATI* mayor de $20 \times 10^3$		
	Casos	CI	%	Casos	CI	%	Casos	CI	%
Menor de 50 años	53	8	15,1	50	6	12,0	53	5	9,4
Mayor de 50 años	57	7	12,3	50	13	26,0	52	26	50,0**
Total	110	15	13,6	100	19	19,0	105	31	29,5

\* ATI: Área total de insulina.

\*\*  $P < 0,01$  en relación con los casos con ATI menor de  $20 \times 10^3$ .

## DISCUSION

La frecuencia de CI informada es superior a la encontrada, para poblaciones no diabéticas en nuestro medio.<sup>16</sup>

La frecuencia de cardiopatía en nuestros casos caracterizados por trastornos mínimos de la tolerancia a la glucosa, es similar a la informada por *Mateo de Acosta y colaboradores*,<sup>17</sup> para diabéticos de larga evolución, por lo que indica que la diabetes se asocia con esta enfermedad desde los momentos iniciales de su evolución, y sostiene la importancia del diagnóstico precoz y tratamiento adecuado de las alteraciones metabólicas de la DM en sus estadios iniciales.

Resulta significativo que factores reconocidos de riesgo como la obesidad, el nivel de trastorno de la tolerancia a la glucosa, el hábito de fumar y las alteraciones lipídicas en este estudio, no muestran este carácter.

La obesidad ha sido señalada como un factor influyente en la patogenia de algunas enfermedades cardiovasculares, y en la presencia y evolución de sus manifestaciones clínicas,<sup>18</sup> el hábito de fumar ha sido relacionado con la lesión coronaria,<sup>19-21</sup> al señalarse con más frecuencia entre los fumadores menores de 60 años que los no fumadores,<sup>22</sup> asimismo en estudios de seguimiento se ha encontrado un aumento apreciable del nivel de lípidos en los grupos con mayor estigma de riesgo coronario.<sup>23</sup>

El papel de la hipertensión como factor acelerante de la aterogénesis es bien reconocido; la misma ha sido señalada como el segundo factor de riesgo en la CI;<sup>24</sup> en nuestro estudio su influencia es determinante entre los sujetos jóvenes, mientras que en los de mayor edad no resulta así, este hecho ha sido señalado en estudios epidemiológicos sobre incidencia de CI.<sup>25</sup>

La asociación entre hiperinsulinismo y aterosclerosis ha sido demostrada en estudios clínicos y epidemiológicos. Se ha especulado sobre los posibles mecanismos que intervienen en este proceso. Al nivel experimental la insulina estimula la lipogénesis en la pared arterial y la infiltración grasa de las grandes arterias ocurre con el tratamiento insulínico;<sup>26-27</sup> la hormona de esta forma pudiera actuar en consecuencia como un agente iniciante;<sup>28</sup> por otra parte, se ha planteado que el hiperinsulinismo pudiera estar asociado con otros factores de riesgo de aterosclerosis como la obesidad, hipertensión, hiperlipoproteinemia o hiperglicemia.

En nuestros casos esta asociación fue independiente de los factores antes señalados, lo que nos inclina a pensar que el hiperinsulinismo pueda ser un factor de riesgo independiente; este hecho ha sido señalado por *Welborm*?<sup>25</sup> en los sujetos masculinos de su serie estudiada, todo lo cual, apoya la importancia del diagnóstico precoz y tratamiento en fases iniciales de esta alteración metabólica.

## SUMMARY

Perich, P. A.; R. M. González: *Study of some clinico-metabolic factors associated with Ischemic cardiopathy in subjects with initial alterations of carbohydrate tolerance.*

The most outstanding clinical and metabolic factors associated with ischemic cardiopathy (IC) were studied in 315 subjects (95 men and 220 women) with history of previous

glucose intolerance, demonstrated intolerance and diabetes mellitus. Increment of 1C as age increases without difference between sexes was found, since degree of carbohydrate tolerance, obesity, smoking habit or basal plasma lipids (cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides) did not influence on coronary complications level. Correlation between arterial hypertension and 1C resulted highly significant in subjects under 50 years, as well as between hyperinsulinism and 1C in those over 50 years. Hyperinsulinism as independent risk factor in coronary disease is stated and discussed.

## RÉSUMÉ

Perich, P. A.; R. M. González: *Etude de certains facteurs clinico-métaboliques associés à la cardiopathie ischémique, chez des sujets présentant des altérations initiales de la tolérance aux hydrates de carbone.*

Chez 315 sujets (95 hommes et 220 femmes) ayant des antécédents d'intolérance au glucose préalable, d'intolérance démontrée et de diabète sucré, il a été étudié les facteurs cliniques et métaboliques les plus remarquables associés à la cardiopathie ischémique (CI), il a été observé un accroissement de la CI avec l'âge sans différences entre les sexes, le degré de tolérance aux hydrates de carbone, l'obésité, le tabagisme ou les lipides du plasma en état basai (cholestérol, HDL-cholestérol et triglycérides) n'influent pas sur le niveau de complication coronarienne. Chez les sujets âgés de moins de 50 ans, il a été très significative la corrélation existante entre l'hypertension artérielle et la CI, et chez les sujets âgés de plus de 50 ans, celle existante entre l'hyperinsulinisme et la CI. Il est signalé et discuté que l'hyperinsulinisme est un facteur de risque indépendant dans la maladie coronarienne, †

## BIBLIOGRAFIA

1. *Stamler, J.*: Primary prevention of the atherosclerotic disease. Report of Intern- Society Commission for Heart Disease, 1976.
2. *Epstein, F. H.*: Some uses of prospective observations in the Tecumseh Community Heart Study. Proc R Soc Med 60: 56, 1967.
3. *Jarret, R. J.*: Diabetes, hyperglycaemia and arterial disease. In: Blood Vessel Disease in Mellitus. Lundbaeck, K, and Keen, H. (eds.). Acta Diabetol Lat. 8 (Suppl. I): 7, 1971.
4. *Pagnon, A.*: Evaluation of "risk Factors" in a group of Italian males with angiographically documented coronary heart disease. International Conference on Atherosclerosis, 1978. P. 297.
5. *González, R.; A. Claro; R. Robaina.*: Utilización de la prueba de infusión de glucosa en el diagnóstico de la diabetes mellitus en su fase inicial. Rev Cub Med 21: 239-244, 1982.
6. *González, R.*: Alteraciones del metabolismo en la diabetes mellitus no insulmo dependiente. Rev Cub Med 22: 15-54, 1982.
7. *Romero, O. L.; R. González.*: Relación entre la hipertrigliceridemia y las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos en la diabetes mellitus. Rev Cub Med 22: 247-251 1983
8. World Health Organization: WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Technical Report. Series No. 646, 1980.
9. *Schmidt, R. H.*: Die Enzymatische Bestimmung von Glukose and Fruktose Mebeneinander. Klin Woch 39: 1244, 1961.
10. *Hales, C. N.; P. C. Randle.*: Immunoassay of insulin with antibody precipitate. Biochem J 88: 137, 1963.
11. *Roschlav, P.; E. Bernt; W. Gribar.*: Enzymatische Bestimmung des Gesamt Cholesterms im Serum. Z Klin Biochem 12: 226, 1974.
12. *Bucolo, G.; H. Dabid.*: Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. Clin Chem 19: 476, 1973.
13. *Lopes-Virella, M. F.; P. Stone; S. Ellis; J. A. Colwell.*: Cholesterol determination in high density lipoproteins separated by three different methods. Clin Chem 23: 882, 1977.

14. *Rose, G. H.; H. Blackburn: Cardiovascular Survey Methods. WHO Monograph, Series No. 56, 1968.*
15. *Benuke, A. R.:New concepts in height relationships in obesity. Philadelphia. Edit, por M. L. Wilson. Cap 3, Denis Co. P. 25.*
16. *Ramirez, L. G.:Factores de Riesgo Coronario. Frecuencia y relación con la enfermedad aterosclerótica en población mayor de 40 años. Tesis de Grado, instituto Nacional de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Habana, Cuba. Febrero de 1980.*
17. *Mateo de Acosta, O.; O. Díaz:Aspectos Epidemiológicos sanitarios de la diabetes mellitus y sus complicaciones vasculares en Ciudad de La Habana. Rev Cub Hig Epid 21: 132-150, 1983.*
18. *Nordet, P.:La obesidad como problema de salud. Simposio de obesidad. Serie Información de Ciencias Médicas. 3ra Parte, 1978.*
19. *Stamler, J.:Muerte coronaria repentina. Serie Información Temática. Vol. 1ro, enero, 1977.*
20. *Stamler, J.:Life styles. Major risk factors. Proof a public policy. Circulation 58: 3 1978*
21. *Bran, R. J.; R. H. Roseman; R. Sholtz; M. Friedman:Multivariate prediction heart disease in the Western Collaborative Group Study compared to the findings of the Framingham Study. Circulation 53: 348, 1977.*
22. *Risteard, M.:Smoking man with CHD. Brit Heart J 28: 3, 1966.*
23. *Kannel VJ B• Risk factor heart disease in evolution of serum lipids as predictor for coronary heart disease. The Framingham Study. Ann of Internal Medicine 61: 5,*
24. *Stamler, J.:Epidemiología cardiovascular. Edit. Científica Médica. Primera Edición.*
25. *VVelborn T. A.; K. Warne:Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. Diabetes Care 2: 154-160, 1979.*
26. *Stout R. W.- J. Vallance-Owen:Insulin and atheroma. Lancet 1. 1078, 1969.*
27. *Mahler R The effect of diabetes and insulin on biochemical reactions of the arterial wall/n: Blood Vessel Disease in Diabetes Mellitus. Lunbaek, K.; Keem. H. H. (eds.)*
28. *AlblrU^G m^m^D. r^Hockad ay:The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. In:Complications of Diabetes. Keen, H, J. Jarret (eds ) London. Edward Arnold, 1975. PP. 244-246.*

Recibido: 27 de septiembre de 1985  
Aprobado: 31 de octubre de 1985

Dr. *Pedro A. Perich*  
Instituto Nacional de Endocrinología  
Zapata y D, Vedado, municipio Plaza de la Revolución  
Ciudad de La Habana, Cuba