

## INSULINO RESISTENCIA Y SINDROME METABOLICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA DEFINIDA POR ANGIOGRAFIA

SILVIA BENOZZI<sup>1</sup>, FERNANDO ORDOÑEZ<sup>3</sup>, NELIDA POLINI<sup>2</sup>, CRISTINA ALVAREZ<sup>1</sup>, JUANA SELLES<sup>2\*</sup>, RAUL I. CONIGLIO<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Cátedra de Análisis Clínicos I, <sup>2</sup>Cátedra Análisis Clínicos II, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, <sup>3</sup>Hospital Privado del Sur, Bahía Blanca, <sup>4</sup>Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

**Resumen** Se examinó la frecuencia de insulino-resistencia (IR) y síndrome metabólico (SM) en pacientes coronarios empleando diferentes criterios de definición y se analizó cuáles mostraban mejor asociación con la presencia y gravedad de la afección. Fue un estudio casos-controles en 100 pacientes con edades entre 40 y 70 años que concurren a un centro hospitalario para realizarse una angiografía. IR fue definido por insulina >15 mU/l, el modelo hemostático de insulino-resistencia (HOMA-IR) >3.1 y la combinación del índice de masa corporal (IMC) >27.5 kg/m<sup>2</sup> con HOMA-IR >3.6. SM fue definido según *International Diabetes Federation* y *American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood*. Insulina >15 mU/l y HOMA-IR >3.1 tuvieron la misma sensibilidad, (60.3%), y se asociaron significativamente con la extensión de la enfermedad coronaria,  $p = 0.001$  y  $p = 0.009$  respectivamente. En cambio, IMC >27.5 kg/m<sup>2</sup> con HOMA-IR >3.6 mostró menor sensibilidad, (43.1%), y menor asociación con la gravedad, ( $p = 0.028$ ). Los *odds ratio* (OR) para enfermedad coronaria fueron respectivamente: 3.16 (IC 95% 1.28-7.79),  $p = 0.012$ ; 2.93 (IC 95% 1.20-7.19)  $p = 0.019$ ; 2.86 (IC 95% 1.10-7.41),  $p = 0.031$ . La frecuencia de SM definida según *American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood* fue mayor en coronarios *versus* controles (62.1% *versus* 33.3%,  $p = 0.003$ ), se asoció con la enfermedad en uno o en múltiples vasos ( $p = 0.011$ ) y fue su predictor, OR = 4.22 (IC 95% 1.65-10.83)  $p = 0.003$ . Sin embargo, SM definido según *International Diabetes Federation* no se asoció con la presencia ni con la gravedad de la enfermedad.

**Palabras clave:** insulino-resistencia, síndrome metabólico, enfermedad coronaria, angiografía

**Abstract** *Insulin-resistance and metabolic syndrome in patients with coronary heart disease defined by angiography.* The frequency of insulin-resistance (IR) and metabolic syndrome (MS) were examined in coronary patients using different criteria of definition. It was also analyzed which of them indicated a strong association with the presence and severity of the disease. This was a case-control study on 100 patients between 40 and 70 years old, assisted in a hospital center and there examined by angiography. IR was defined by insulin >15 mU/l, Homeostatic Model Assessment for insulin-resistance (HOMA-IR) >3.1 and the combination body mass index (BMI) >27.5 kg/m<sup>2</sup> with HOMA-IR >3.6. MS was defined according to *International Diabetes Federation* and *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute*. Insulin >15 mU/l and HOMA-IR >3.1 had similar sensitivity, 60.3%, and were significantly associated with the extension of coronary heart disease,  $p = 0.001$  and  $p = 0.009$  respectively. Whereas, BMI>27.5 kg/m<sup>2</sup> with HOMA-IR>3.6 showed a lower sensitivity, 43.1% and less association with severity,  $p = 0.028$ . The odds ratio (OR) for coronary heart disease were respectively: 3.16 (CI 95% 1.28-7.79),  $p = 0.012$ ; 2.93 (CI 95% 1.20-7.19)  $p = 0.019$ ; 2.86 (CI 95% 1.10-7.41),  $p = 0.031$ . The frequency of SM defined according to *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute* was higher in coronary patients *vs.* controls (62.1% *vs.* 33.3%,  $p = 0.003$ ). It was associated with disease in one or more vases ( $p = 0.011$ ) and was its predictor, OR = 4.22 (CI 95% 1.65-10.83)  $p = 0.003$ . However, SM defined according to *International Diabetes Federation* was not associated with the presence or severity of coronary heart disease.

**Key words:** insulin-resistance, metabolic syndrome, coronary heart disease, angiography

La enfermedad coronaria (EC) es compleja y de naturaleza multifactorial, de lenta evolución, no presenta síntomas durante muchos años y en general se manifiesta después de los 40 años de edad. La insulino-resistencia (IR) y el síndrome metabólico (SM) se han encontrado asociados con un mayor riesgo cardiovascular y se ha resaltado la importancia de su detección y tratamiento<sup>1-6</sup>.

SM e IR no son sinónimos. La IR es un cambio fisiológico que incrementa el riesgo de desarrollar SM pero no todos los sujetos con IR lo desarrollan, ni SM está presente sólo en los insulino-resistentes<sup>7</sup>.

La IR se puede determinar con el *clamp* euglicémico hiperinsulinémico<sup>8</sup> (*gold standard*), pero es un método invasivo y complejo para la práctica clínica. En su reemplazo se pueden emplear: el índice HOMA-IR<sup>9</sup>, un modelo matemático simple de bajo costo y apto para estudios poblacionales, la hiperinsulinemia y la combinación de IMC >27.5 y HOMA-IR >3.6<sup>10</sup>.

SM incluye alteraciones metabólicas tales como IR con hiperinsulinismo compensador, intolerancia a la glucosa, dislipidemia (aumento de VLDL, hipertrigliceridemia, presencia de LDL pequeñas y densas y descenso de C-HDL), obesidad central, hipertensión arterial (HTA), estado pro inflamatorio y pro trombótico, todos ellos factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares (ECV)<sup>11</sup>. Estas alteraciones, actuando a través del tiempo en una forma simultánea o secuencial potencian el desarrollo del proceso de aterosclerosis, ECV<sup>12, 13</sup> y diabetes mellitus tipo 2<sup>14</sup>.

A pesar de que algunos autores consideran que alguno de los componentes del SM podría ser la primera causa de riesgo de ECV en lugar del propio SM<sup>15</sup>, existe evidencia que demuestra con notable consistencia que la acción conjunta de los factores de riesgo ejerce un efecto superior a la de la suma de los factores individualmente, por lo que el riesgo para la ECV es multiplicativo<sup>11, 16</sup>.

Existen varios criterios de definición de SM pero los últimos publicados fueron: *International Diabetes Federation (IDF)*<sup>17</sup> y *American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI)*<sup>16</sup> el cual reafirmó la utilidad del criterio del NCEP/ATP III<sup>3</sup>.

El objetivo del estudio fue describir la frecuencia de IR y SM en pacientes coronarios de nuestra región utilizando diferentes criterios de definición y determinar qué criterios mostraban mejor asociación con la presencia y gravedad de la aterosclerosis determinada por angiografía.

## Materiales y métodos

Estudio casos-controles con criterio de evaluación observacional, epidemiológica sin intervención. La selección de la muestra se llevó a cabo mediante un muestreo consecutivo, cumpliendo el criterio de participación voluntaria, procediendo casos y controles de la misma población.

Se estudiaron 100 sujetos adultos, (26 mujeres y 74 hombres), con edades entre 40 y 70 años, que acudieron al Servicio de Hemodinamia del Hospital Privado del Sur, de la ciudad de Bahía Blanca, para realizarse una angiografía coronaria. La población estudiada provenía de Bahía Blanca y su zona de influencia. Se incluyeron pacientes que acudieron al Servicio para realizarse una cinecoronarografía durante un período de 3 años. Se excluyeron pacientes que estaban siendo asistidos en la sala de cuidados intensivos y los mayores de 70 años de edad.

En el Hospital Privado del Sur se informó a cada paciente que concurrió a realizarse la angiografía sobre las características y objetivos del estudio, y tras su aceptación se procedió a realizar la anamnesis, que estuvo a cargo del médico responsable del Servicio de Hemodinamia de dicha institución, quien confeccionó una ficha personal de cada paciente con los siguientes datos personales: edad, sexo, peso, talla, circunferencia de la cintura, actividad física, hábito de fumar, historia familiar de enfermedad coronaria, presión sistólica y diastólica (se determinó tras un período de reposo de 10 minutos de duración en decúbito supino y los pacientes hipertensos fueron interrogados, si estaban o no tratados, y en caso afirmativo acerca del tratamiento), si tenían dislipidemia y si tomaban hipolipemiantes se preguntó cuál era la droga, la presencia de diabetes y tipo, y si tenían ECV previa.

Los profesionales del Servicio de Hemodinamia realizaron la angiografía, analizaron el resultado de la misma y evaluaron en cada caso el grado de estenosis detectado y la cantidad de vasos afectados.

Con el fin de poder estudiar la asociación con la presencia y gravedad de la enfermedad coronaria en la población, se adoptó el siguiente criterio: Controles = 0, pacientes que no presentaban ninguna anomalía o estenosis luminal menor del 50% (N = 42; 42%); Coronarios = 1, tenían una obstrucción  $\geq 50\%$  o varias estenosis en un vaso (N = 16; 16%); Coronarios = 2, tenían estenosis en múltiples vasos (N = 42; 42%). En total se trabajó con 42 "controles" y 58, "coronarios".

Se consideraron diabéticos a aquellos pacientes que al momento del estudio tenían diagnóstico certero de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y se encontraban en tratamiento médico.

Los datos antropométricos se obtuvieron de la siguiente manera: los pacientes se midieron descalzos para obtener la talla y se pesaron en ropa interior. Utilizando una cinta métrica metálica se obtuvo la circunferencia de la cintura (perímetro de la zona abdominal intermedia entre el último arco costal y la cresta iliaca), en un plano horizontal. IMC = peso /talla<sup>2</sup>.

Los criterios utilizados para definir el síndrome metabólico fueron: AHA-NHLBI<sup>16</sup> e IDF<sup>17</sup>. El primero incluye obesidad abdominal (circunferencia de cintura en hombres > 102 cm y mujeres > 88 cm); triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl o tratamiento con drogas para TG elevados; C-HDL en hombres < 40 mg/dl o en mujeres < 50 mg/dl o tratamiento con drogas para C-HDL bajo; presión sanguínea  $\geq 130/85$  mm Hg o con tratamiento con drogas para hipertensión; glucosa en ayunas  $\geq 100$  mg/dl o con tratamiento con drogas para glucemia elevada; la presencia de 3 o más de estos 5 factores de riesgo es diagnóstico de SM. En el criterio IDF<sup>17</sup> el sujeto debía presentar obesidad central, definido para población europea con el siguiente criterio: circunferencia de la cintura, hombres  $\geq 94$  cm, mujeres  $\geq 80$  cm, y además poseer dos o más de los siguientes cuatro componentes: triglicéridos:  $\geq 150$  mg/dl o tratamiento específico para esta anomalía; C-HDL: hombres < 40 mg/dl y mujeres < 50 mg/dl o con tratamiento específico; presión arterial  $\geq 130/85$  mm Hg, o con tratamiento de hipertensión; glucosa  $\geq 100$  mg/dl o diagnóstico previo de DM2.

Las muestras de sangre de los pacientes se obtuvieron por punción venosa, por la mañana, y con un ayuno previo de 12 horas, y con anterioridad a la realización de la cinecoronariografía. El suero se separó rápidamente del coágulo, se dividió en alícuotas y se llevó a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de la determinación de los analitos. Glucosa, colesterol y triglicéridos se determinaron por métodos enzimáticos con colorimetría final según Trinder con reactivos *Sera-Pak* (Bayer), C-HDL por precipitación selectiva con ácido fosfotúngstico y  $\text{Cl}_2\text{Mg}$ , C-LDL por precipitación selectiva de LDL con solución de 10 g/l sulfato de polivinilo disuelto en polietilenglicol (PM: 600) al 25%, pH 6.7 (*Wiener Lab*, Rosario, Argentina). Las determinaciones se realizaron en un autoanalizador *Technicon RA-1000*; insulina por radioinmunoanálisis [*Coat-A-Count Insulin* (DPC)] en fase sólida por competencia. Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo fueron: glucosa 0.9% y 1.2%, colesterol 1.3% y 2.4%, triglicéridos 1.3% y 1.8%, C-HDL 2.1 % y 2.0%, C-LDL 2.9% y 3.0%, respectivamente.

Se utilizaron las siguientes variables indicadoras de insulino resistencia: insulina  $> 15$  mU/l; modelo de registro homeostático (HOMA-IR)<sup>9</sup>:  $\text{HOMA-IR} = \text{insulina} / (22.5 \times e^{-\ln \text{glucosa}}) = ([\text{glucosa}] \times [\text{insulina}]) / 22.5$ , donde las concentraciones de glucosa se expresan en mmol/l y de insulina en mU/l; valor de corte: HOMA-IR  $> 3.1$ <sup>18</sup>. También se utilizó para estimar la presencia de IR, IMC  $> 27.5$  kg/m<sup>2</sup> e HOMA-IR  $> 3.6$ <sup>10</sup>.

El análisis estadístico de los datos se realizó utilizando un programa *SPSS 11.5*. La normalidad de las variables fue testeada empleando los test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. En el análisis descriptivo se utilizaron el valor de la media y la desviación estándar para las variables paramétricas y mediana y rango intercuartílico cuando la distribución no fue gaussiana. Para el análisis de dos variables paramétricas se usó la diferencia de medias (prueba de la *t* de Student). En caso de variables no paramétricas se aplicaron la prueba de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis y prueba de la mediana para testear la igualdad de distribución de las variables en los grupos controles y coronarios, y en los grupos surgidos de los resultados del angiograma. Para la comparación de proporciones entre casos y controles se utilizó la prueba  $\chi^2$  (Chi cuadrado) utilizando un nivel de confianza del 95%.

La fuerza de asociación entre los factores de riesgo y la EC se estimó utilizando el concepto de *OR* (razón de ventajas), mediante el cual se vincula a la variable predictora en estudio y el resultado (enfermo, control). La interpretación del *OR* es siempre relativa. Si *OR* = 1 implica que el indicador no es útil para la clínica. Un valor inferior a 1 indica que el *OR* calculado es más útil para identificar a los controles que a los coronarios. Un valor de *OR*  $> 1$  significa que el parámetro en estudio se asocia con los pacientes coronarios más que con los controles. *OR* se acompaña siempre del intervalo de confianza del 95% (IC 95%). La regresión logística se efectuó usando el método *Forward Stepwise* (Wald).

De los pacientes que ingresaron al estudio 28% tenía historia familiar de enfermedad coronaria, 30% infarto agudo de miocardio previo con una anterioridad mayor a 3 meses, 8% angioplastia previa, 7% *by pass* previo, eran fumadores 18%, desarrollaban una actividad física moderada o muy activa 27%, eran hipertensos 46%, tomaban medicación para diversas enfermedades 84%; un importante porcentaje de ellos ingerían en forma simultánea hasta 3 y 4 medicamentos.

Los medicamentos ingeridos y el porcentaje de pacientes que recibía dicha medicación se detallan a continuación: drogas para el tratamiento de arritmias cardíacas 5.0%, bloqueantes beta adrenérgicos (atenolol) 47.0%, bloqueantes cálcicos (vasodilatadores) 13.0%, nitratos (vasodilatadores)

23%, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (antihipertensivos) 33%, antiagregantes plaquetarios (aspirina) 100%, hipolipemiantes 24%, de los cuales 22% eran inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (estatinas) y 2% ácido fibrico, diuréticos 3%, antiinflamatorios no esteroideos 1%, corticoides 1%, drogas para la terapéutica prostática 1%, hipouricemiantes 1%, normalizadores de calemia 1%, hipoglucemiantes orales 4%.

## Resultados

En la Tabla 1 se muestran las características clínicas y bioquímicas de 58 pacientes coronarios y 42 pacientes controles. Se observa que los coronarios tenían significativamente mayor edad, presión sistólica y diastólica, IMC, circunferencia de la cintura, insulina y HOMA-IR, mientras que C-HDL fue significativamente más bajo.

En la Tabla 2 se observa la frecuencia de IR y SM en coronarios y controles utilizando diferentes criterios de definición. Los sujetos coronarios tenían significativamente mayor frecuencia de IR que los controles. Los indicadores insulina  $> 15$  mU/l y HOMA-IR  $> 3.1$  tuvieron similar sensibilidad, mayor respecto del indicador IMC  $> 27.5$  kg/m<sup>2</sup> con HOMA-IR  $> 3.6$ . Los coronarios tenían mayor frecuencia de SM definido según AHA/NHLBI respecto de los controles ( $p = 0.003$ ), pero cuando se consideró el criterio IDF no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

En la Tabla 3 se muestra la frecuencia de IR y SM según la gravedad de EC. Insulina  $> 15$  mU/l y HOMA-IR  $> 3.1$  mostraron fuerte asociación con la presencia de obstrucciones en múltiples vasos coronarios ( $p = 0.001$  y  $p = 0.009$  respectivamente) respecto de los controles, y fueron mejores indicadores de gravedad que cuando se utilizó IMC  $> 27.5$  kg/m<sup>2</sup> con HOMA-IR  $> 3.6$  ( $p = 0.028$ ). Por otra parte, SM definido según AHA/NHLBI se asoció significativamente con la EC en uno o en múltiples vasos respecto de los controles, pero no se halló asociación estadísticamente significativa con la gravedad de la enfermedad cuando SM fue definido según IDF.

Se analizó el poder predictor de los indicadores de IR para la presencia de EC, y también de las diferentes definiciones de SM y sus componentes; los resultados se muestran en la Tabla 4. Todos los indicadores de IR fueron predictores de EC. Los sujetos con SM definido según AHA/NHLBI tenían 4.22 veces más riesgo para la enfermedad que aquellos sin SM ( $p = 0.003$ ) pero SM definido según IDF no fue predictor de EC. Respecto de los componentes de SM, la presión arterial = 130/85 mm Hg, o tratados, fue el mejor predictor de EC ( $p < 0.003$ ) y con menor fuerza predictora glucosa = 100 mg/dl, o tratados con hipoglucemiantes y C-HDL bajo, según el sexo. TG = 150 mg/dl no fue predictor de EC en los pacientes estudiados.

TABLA 1.- Características clínicas y bioquímicas de los pacientes estudiados

	Coronarios N= 58		Controles N=42		p
	Promedio	DE	Promedio	DE	
<i>Datos clínicos</i>					
Edad	61	8	55	9	0.007
Presión sistólica (mm Hg)	145	16	131	15	0.000
Presión diastólica (mm Hg)	87	11	82	11	0.021
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	29	4	27	3	0.007
Circunferencia de cintura (cm)	96	10	91	9	0.038
<i>Datos bioquímicos</i>					
Glucosa (mg/dl)	107	35	100	28	0.235
Colesterol total (mg/dl)	230	50	219	44	0.254
Colesterol HDL (mg/dl)	33	8	41	12	0.001
Colesterol LDL (mg/dl)	165	50	152	41	0.170
Colesterol No-HDL (mg/dl)	197	50	178	44	0.054
Triglicéridos (mg/dl)	147	90	133	74	0.389
Insulina (mU/l)	18 #	105 *	11 #	105 *	0.005
HOMA-IR	4.5 #	32 *	2.4 #	48 *	0.006

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad

HOMA-IR: modelo homeostático de insulino-resistencia

DE : desviación estándar

# Mediana

\* Rango intercuartílico

TABLA 2.- Frecuencia de insulino resistencia y síndrome metabólico en 100 pacientes coronarios y controles definidos por angiografía coronaria

	Coronarios	Controles	p
	N = 58	N = 42	
	% (N)	% (N)	
<i>Indicadores de IR</i>			
Insulina >15 mU/l	60.3 (35)	35.7 (15)	0.015
HOMA-IR >3.1	60.3 (35)	38.1 (16)	0.028
IMC >27.5 kg/m <sup>2</sup> y HOMA-IR >3.6	43.1 (25)	23.8 (10)	0.046
<i>SM según diferentes definiciones</i>			
SM - IDF	62.1 (36)	47.6 (20)	0.151
SM - AHA/NHLBI	63.8 (37)	33.3 (14)	0.003

IR: insulino-resistencia; SM: síndrome metabólico; IMC: índice de masa corporal

SM-IDF : síndrome metabólico definido según la Internacional Diabetes Federación

SM-AHA/NHLBI: síndrome metabólico definido según el American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute

## Discusión

Todos los indicadores de IR fueron predictores de EC. Cuando se analizaron respecto de la gravedad de la afección, insulina >15 mU/l y HOMA-IR >3.1 estaban asociados con lesiones ateromatosas en múltiples vasos pero no con lesiones en un solo vaso. Esta asociación fue

menos significativa cuando IR fue estimada a través de IMC >27.5 kg/m<sup>2</sup> y HOMA-IR >3.6.

Los analitos como la insulina, que se dosan por diversos inmunoensayos, tienen dos características que no siempre coinciden: bioactividad e inmunoactividad. Esta última es la que se emplea en su dosaje, y depende del sistema analítico seleccionado, del tipo de com-

TABLA 3.– Asociación de la insulino resistencia y del síndrome metabólico con la gravedad de la enfermedad coronaria en 100 pacientes estudiados por angiografía

Variable estudiada	Obstrucciones en múltiples vasos N = 42 %	Obstrucciones en un vaso N = 16 %	Controles (sin obstrucción o menor de 50%) N = 42 %	Total N = 100 %	p
<i>Indicadores de IR</i>					
Insulina >15 mU/l	71.4	31.3	35.7	50.0	0.001
HOMA-IR >3.1	69.0	37.5	38.1	51.0	0.009
IMC >27.5 kg/m <sup>2</sup> y HOMA-IR >3.6	50.0	25.0	23.8	35.0	0.028
<i>SM según diferentes definiciones</i>					
SM-IDF	66.7	50.0	47.6	56.0	0.185
SM-AHA/NHLBI	64.3	62.5	33.3	50.0	0.011

IR: insulino-resistencia; SM: síndrome metabólico; IMC: índice de masa corporal

HOMA-IR: modelo homeostático de insulino-resistencia

SM-IDF: síndrome metabólico definido según la International Diabetes Federation (IDF)

SM-AHA/NHLBI: síndrome metabólico definido según el American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute

TABLA 4.– Odds ratio para la enfermedad coronaria de indicadores de insulino resistencia, síndrome metabólico y componentes del mismo, ajustados para edad y sexo, en 100 pacientes definidos por angiografía coronaria

	OR	IC 95%	p
<i>Indicadores de IR</i>			
Insulina >15 mU/l	3.16	1.28-7.79	0.012
HOMA-IR >3.1	2.93	1.20-7.19	0.019
IMC >27.5 kg/m <sup>2</sup> e HOMA-IR >3.6	2.86	1.10-7.41	0.031
<i>SM según diferentes definiciones</i>			
SM-IDF	2.14	0.87-5.25	0.098
SM-AHA/NHLBI	4.22	1.65-10.83	0.003
<i>Componentes del SM</i>			
Obesidad central según IDF	1.42	0.58-3.48	0.447
Obesidad central según AHA/NHLBI	2.05	0.79-5.36	0.141
PA ≥130/85 mmHg o tratados	6.91	1.96-24.39	0.003
Glucosa ≥100 mg/dl o tratados	3.35	1.40-8.40	0.010
C-HDL bajo según sexo	3.44	1.04-1.17	0.022
Triglicéridos ≥150 mg/dl	1.66	0.67-4.22	0.279

IR: insulino-resistencia; SM: síndrome metabólico; IMC: índice de masa corporal

HOMA-IR: modelo homeostático de insulino-resistencia; PA: presión arterial

SM-IDF: síndrome metabólico definido según la International Diabetes Federation

SM-AHA/NHLBI: síndrome metabólico definido según el American Heart Association/  
National Heart, Lung and Blood Institute

puesto a dosar, de la clonalidad de los anticuerpos empleados, de los epitopes contra los cuales van dirigidos, del lote del que se obtienen, del fabricante del equipo comercial empleado y/o del proveedor de anticuerpos que provee a dicho fabricante. Todo esto hace que los

resultados de un dosaje efectuado sobre un mismo suero con distintos métodos puedan ser muy variados, lo que lleva a la necesidad de que cada laboratorio establezca sus valores de referencia y/o de corte para la "normalidad"<sup>19</sup>.

Las determinaciones de insulina en el suero de los pacientes se realizaron empleando un método de radioinmunoensayo en fase sólida, y ante la imposibilidad de obtener los valores de corte propios de esta población se definió como hiperinsulinismo a los valores de insulina superiores a 15 mU/l tal como lo indicaba el fabricante del equipo comercial para uso diagnóstico empleado. Este valor es coincidente con el de otros autores que han definido al hiperinsulinismo con cifras de insulina basal superiores a 16 mU/l<sup>20</sup>, aunque otros han informado cifras que oscilan entre 12 y 20 mU/l (primer y último cuartiles)<sup>21</sup> o entre 14.6 y 16.7 mU/l (percentiles 75 y 90, respectivamente)<sup>22</sup>. Las pequeñas diferencias encontradas posiblemente estén en relación con el método utilizado para realizar la determinación de la insulina.

En este estudio se halló el hiperinsulinismo en 60.3% de los pacientes coronarios y en 35.7% de los pacientes controles. Otros autores hallaron en Valencia (España) 38.2% de hiperinsulinismo en los pacientes con cardiopatía isquémica y 26.7% en su población control<sup>23</sup>; a pesar de estas discrepancias ambos hallazgos apuntan hacia una significativa relación entre el hiperinsulinismo y la EC.

Este trabajo demostró que los pacientes con valores de insulina >15 mU/l tenían 3.16 veces más riesgo de tener lesiones en sus arterias coronarias que aquellos con niveles menores de insulina. Estos resultados coinciden con hallazgos en estudios longitudinales que demostraron que la hiperinsulinemia es un factor de riesgo para la EC, entre ellos el *Quebec Cardiovascular Study*, estudio cohorte en 2000 hombres estudiados durante 12 años<sup>24</sup>.

HOMA-IR >3.1 mostró una sensibilidad de 60.3%, se asoció con lesiones en múltiples arterias coronarias y fue predictor de EC [OR=2.93 (IC 95% 1.20-7.19)] p = 0.019. Estos resultados están de acuerdo con los de otros autores que han sugerido que IR contribuye a la gravedad de la aterosclerosis coronaria y al número de lesiones, pero no a la localización de las mismas<sup>25</sup>. Recientemente se ha informado que HOMA-IR  $\geq$ 1.8 correlacionó bien con los índices angiográficos cuantitativos para segmentos distales pero no para segmentos proximales o medios de los vasos coronarios<sup>26</sup>.

Se ha sugerido la utilización de IMC >27.5 kg/m<sup>2</sup> y HOMA-IR >3.6 para la detección de IR en la práctica clínica<sup>10</sup> hallándose 84.9% de sensibilidad y 78.7% de especificidad con una área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) de 90%, corroborada con la técnica del *clamp* euglicémico hiperinsulinémico. Sin embargo, en el presente trabajo este indicador de IR no mostró buena sensibilidad pero fue un aceptable predictor de EC y estuvo significativamente asociado con las lesiones en múltiples vasos.

Con respecto a SM, en un grupo poblacional de la Argentina en el que se incluyeron 2806 trabajadores de 40 a 65 años de edad se halló una frecuencia de 30.9% utilizando el criterio IDF y 30.0% con el criterio AHA/NHLBI, con una proporción mayor en varones que en mujeres<sup>27</sup>. En EE.UU., utilizando la definición según IDF se halló una frecuencia de 34.5%<sup>28</sup>. Teniendo en cuenta estos valores de prevalencia de SM en la población adulta, resulta de gran interés clínico su detección para la prevención de la EC y la diabetes mellitus tipo 2.

En este estudio se mostró que SM definido según AHA/NHLBI tuvo una fuerte asociación con la presencia y la gravedad de EC, y no así cuando fue definido según IDF. Estos resultados están de acuerdo con los de otros autores que informaron que el SM definido con el criterio NCEP/ATP III fue de utilidad para predecir eventos vasculares, y no así cuando se aplicaron las pautas de IDF<sup>29</sup>. Este comportamiento, según estos autores, se debería a que en la definición de SM según IDF se bajó considerablemente el valor de corte para la circunferencia de la cintura permitiendo la inclusión de sujetos con bajo nivel de riesgo; además, el hecho de considerar el valor de esta variable como condición para la inclusión o exclusión de un sujeto para seguir investigando en él otros componentes de SM, podría no detectar otros factores de riesgo con fuerte poder predictivo para EC, como la hipertensión arterial o la dislipemia (triglicéridos altos con C-HDL disminuido). La definición de SM según AHA/NHLBI, que considera un valor de corte para glucosa más bajo que NCEP/ATP III, (100 mg/dl en lugar de 110 mg/dl), mantuvo el poder predictor de eventos vasculares<sup>29</sup>.

Diferentes estudios longitudinales y prospectivos han comprobado que los sujetos con SM definido según NCEP/ATP III tienen alrededor de 2 a 5 veces más riesgo para EC respecto de aquellos que lo tienen ausente<sup>30-34</sup>.

Nuestro estudio mostró que los indicadores de IR se asociaron fuertemente con la presencia de obstrucciones en múltiples vasos pero no con las obstrucciones en un solo vaso. Por otro lado, SM definido por AHA/NHLBI se asoció con la presencia de EC definida por obstrucciones mayores del 50% en un solo vaso o en múltiples vasos. Esta observación señala que SM definido por AHA/NHLBI es mejor predictor de EC que los parámetros de IR considerados. Así, mientras los OR ajustados para edad y sexo para insulina >15 mU/l y HOMA-IR >3.1 fueron 3.16 (IC 95% 1.28-7.79) p = 0.012 y 2.93 (IC 95% 1.20-7.19) p = 0.019 respectivamente, para SM según AHA/NHLBI fue 4.22 (IC 95% 1.65-10.83) p = 0.003.

Se concluye que insulina >15 mU/l y HOMA-IR >3.1 fueron los mejores indicadores de IR asociados con la presencia de EC en múltiples vasos y fueron predictores de la misma. Respecto de los criterios de definición de

SM, AHA/NHLBI fue predictor de presencia de EC y se asoció con obstrucciones en uno o en múltiples vasos pero no así SM-IDF.

**Conflictos de intereses:** Los autores no presentan conflictos financieros o personales que hayan influenciado los resultados obtenidos.

## Bibliografía

- Fontbonne AM, Eschwege EM. Insulin and cardiovascular disease. Paris prospective study. *Diabetes Care* 1991; 14: 461-9
- Pyörala M, Miettinen H, Laakso M, Pyörala K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men. The 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation* 1998; 98: 398-404.
- Adult Treatment Panel III. 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. *JAMA* 2001; 285: 2484-97.
- Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as predictor of coronary heart disease and diabetes in West Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-9.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: prospective data from the Bruneck Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1251-7.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: and 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391-7.
- Reaven G. Metabolic Syndrome. Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286-8.
- De Fronzo RA, Tobin JD, Andrés R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-23.
- Matthews DR, Hosker JP, Rodenski AS, Navier BA, Treacher DF. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
- Stern SE, Williams K, Ferrannini E, De Fronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005; 54: 333-9.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
- Gorter PM, Olijhoek JK, van der Graaf Y, Algra A, Rabelink TJ, Vissereb FL. SMART Study Group Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2004; 173: 363-9.
- Assmann G, Nofer JR, Schulte H. Cardiovascular risk assessment in metabolic syndrome: view from PROCAM. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 377-92.
- Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, et al. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 1070-7.
- Khan R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The Metabolic syndrome: Time for a critical appraisal. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-304.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112: 2735-52.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
- Coniglio RI, Pino M, Cailotto M, et al. Índice de insulino resistencia y síndrome metabólico en un grupo poblacional del sur argentino. *Rev Arg Cardiol* 2000; 68: 671-81.
- Wolffthal DL, Buccini GS. Parámetros bioquímicos para el diagnóstico de insulino resistencia y de síndrome metabólico evaluados mediante el test de tolerancia a la glucosa. Parte 1. Valores de corte de los parámetros de insulino resistencia. Clasificación de la población y síndrome metabólico según cuatro definiciones posibles. *Bioquímica y Patología Clínica* 2005; 1: 14-28.
- Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, et al. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 1991; 34: 356-61.
- Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla Factory Revised. *Metabolism* 1999; 48: 989-94.
- Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulino resistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA-IR en una población no diabética. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 530-3
- Hernández Mijares A, Riera Fortuny C, Solá Izquierdo E, et al. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con cardiopatía isquémica. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 204-8.
- Després JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-7.
- Takezako T, Saku K, Zhang B, Shirai K, Arakawa K. Insulin resistance and angiographical characteristics of coronary atherosclerosis. *Jpn Circ J* 1999; 63: 666-73.
- Graner M, Syvanne M, Cari J, Nieminen MS, Taskinen MR. Insulin resistance as predictor of the angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Ann Med* 2007; 39: 137-44.
- Coniglio RI, Nellem J, Gentili R, et al, por los autores del Estudio IFRALAC. Prevalencia de síndrome metabólico según diferentes criterios en 2806 trabajadores de 40 a 65 años de Argentina. Rol predictivo del bajo nivel de educación formal. Estudio IFRALAC 0001. Presentado para publicar en *Revista Medicina (Buenos Aires)*, 2009.
- Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28: 2745-9.
- Saely CH, Koch L, Schmid F, et al. ATP III 2001 but not IDF 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography. *Diabetes Care* 2006; 29: 901-7.

30. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
31. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in no diabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1066-76.
32. Bonora E, Targher G, Formentini G, et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Med* 2004; 21: 52-8.
33. Ninomiya JK, Italien L, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infraction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 109: 42-6.
34. Mc Neill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk in incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 385-90.

----

LA TAPA

**Valeria Costantini. Habitación roja, 2008**

Oleo sobre tela, 60 × 80 cm. Cortesía de la autora

Valeria Costantini nació en Buenos Aires en 1971. Estudió fotografía con Alejandro Kuropatwa, dibujo con Ernesto Pesce y Roberto Páez, pintura con Mariano Sapia, cursó el Seminario de pintura y crítica de obra con Luis Felipe Noé y Serigrafía con Carlos Retamozo. Estudió en la Escuela Nacional de Bellas Artes Manuel Belgrano.

Ha expuesto en varias muestras colectivas y salones, entre ellos: Museo Pampeano de Chascomús (2002), Casa de Casco de Chascomús (2002), Museo de Bellas Artes de Luján (2003), Concurso Avon de la Mujer, Quinta Trabucco Félix de Amador, Vicente López (2003), Concurso Palermo Viejo (2003), Muestra Individual Fundación Banco de Boston (2003), *Chapel Art Show* de Sao Paulo (2004), *Ninety Convention Hotel*, Sao Paulo (2004), Universidad de la Boca, Primer Premio de Pintura (2004), Museo Fernán Félix de Amador, Luján, XXVI Salón Nacional de Pintura (2004), III Salón el Refugio (2004), *Palais de Glace*, Salón de Artistas Argentinos SAAP (2004). En 2005 expone nuevamente en el *Chapel Art Show*, Sao Paulo, en el Museo de Bellas Artes de Tandil y en la muestra "Premio Avon de la Mujer". También expone en la Fundación Rozenblum- *Art Vision*, en la muestra de pinturas y serigrafías en la Galería Crimson y en el Concurso Palermo Viejo de ese año. En 2006 expone en el Salón Nacional de Arte Contemporáneo Pergamino. En el año 2007 participa en el Proyecto Patagonia en la Bienal del Fin del Mundo Ushuaia, expone en el Museo Municipal de Arte Angel María de Rosa de Junín (2007), y nuevamente en la muestra "Premio Avon de la Mujer". En ese mismo año obtiene el Premio Estímulo Jóvenes Pintores Hebraica Keren Kaymet, Museo Metropolitano, y la Mención Pintura del Concurso Universidad de Belgrano. En el año 2008 expone en el Salón Pasos Perdidos de la Facultad de Derecho y en la Universidad de la Boca. Obtiene el Tercer Premio de Pintura, Casa FOA (2008). Sus obras pueden verse en [www.valeriacostantini.com.ar](http://www.valeriacostantini.com.ar)