
Estudio de marcadores clínico-biológicos para la diferenciación de subgrupos de riesgo cardiovascular

Study of clinico-biological and biochemical markers for the differentiation of subgroups of cardiovascular risk

J. Lafita¹, A.C. Cabodevilla¹, M. Andériz², E. Goñi³, I. Górriz⁴

INTRODUCCIÓN

La denominada diabetes mellitus no insulín-dependiente comprende un grupo muy heterogéneo de pacientes, cuya única característica en común es su relativa independencia de la insulina para evitar la cetosis.

Dentro de su patogenia, existen dos hechos claramente diferenciados, que se imbrican, la resistencia insulínica y el déficit secretor de insulina¹.

La resistencia insulínica referida como una respuesta glucémica inferior a la esperable para una dosis de insulina, es prácticamente la norma en pacientes diabéticos tipo II, pero también es relativamente frecuente en intolerantes a la glucemia, hipertensos y normales como se ha demostrado en los trabajos de Reaven², lo que ha llevado a hipotetizar, tras demostrar la importancia de la resistencia insulínica en la patogenia de la aterosclerosis, que la resistencia insulínica sería una entidad sindrómica independiente que podía subyacer a diversas patologías caracterizadas por una afectación vascular intensa y precoz, y que podría expresarse clínicamente por: intolerancia a

la glucosa, hiperinsulinemia, aumento de los triglicéridos ligados a VLDL, disminución del HDL colesterol e hipertensión arterial. Si analizamos esta serie de datos, no se nos escapa que los reúnen un buen número de diabéticos tipo II, que pudieran conformar un grupo distinto con mayor riesgo vascular dentro de la diabetes³.

Si bien la hipótesis anterior es muy atractiva, no explica la totalidad de los casos de diabetes tipo II, ya que existen otros grupos de pacientes en los que padece primar la insulinopenia, existiendo un subgrupo posiblemente más numeroso de lo que previamente se suponía, de pacientes diabéticos tipo I de instauración tardía y lenta, y que son etiquetados durante un tiempo variable de diabéticos no insulín-dependientes, cuyo rasgo diferenciador parece ser la asociación de fenomenología autoinmune⁴, esencialmente enfermedad tiroidea autoinmune, de prevalencia muy elevada en nuestra comunidad.

El presente trabajo intenta estudiar en un grupo amplio de pacientes tipo II la distinta involucración de los diversos mecanismos patogénicos, su frecuencia, así

ANALES Sis San Navarra 1998, 21 (Supl. 3): 69-74.

1. Servicio de Endocrinología.
2. Medicina Interna. Hospital de Navarra.
3. Centro de Salud de Tafalla.
4. Servicio de Bioquímica. Ambulatorio General Solchaga.

como su eventual relación con la existencia de complicaciones micro y macroangiopáticas.

Los objetivos del presente trabajo son:

1. Delimitar distintos subgrupos en el conjunto de diabéticos diagnosticados "a priori" como diabéticos no insulín-dependientes. Este es un grupo heterogéneo en el que se incluyen desde diabéticos tipo I con destrucción lenta y progresiva de las células beta, hasta pacientes con alto riesgo vascular condicionado por la resistencia insulínica como mecanismo patogénico básico.

2. Concretar los marcadores clínicos y bioquímicos que, en nuestro medio, pueden caracterizar a cada subgrupo.

3. Hacer un estudio transversal de la prevalencia de complicaciones a largo plazo, en cada uno de los grupos y poder ofrecer distintas intervenciones terapéuticas.

4. Iniciar un estudio prospectivo para controlar la incidencia de complicaciones a largo plazo en cada uno de los grupos y poder ofrecer distintas intervenciones terapéuticas.

5. Establecer protocolos conjuntos: atención primaria-asistencia hospitalaria para mejor seguimiento de estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó sobre 87 diabéticos no insulín-dependientes, 50 varones y 37 mujeres; 21 pacientes con intolerancia hidrocarbonada, 11 varones y 10 mujeres y sobre una muestra control de 31 pacientes, 13 varones y 18 mujeres.

El estudio se realizó durante los meses de abril a diciembre de 1991. La selección de los pacientes se realizó a través de los ficheros de edad y sexo de las cinco consultas de Medicina de Familia del Centro de Salud de Tafalla.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron:

1. Estar diagnosticado de diabetes mellitus no insulín-dependiente o de intolerancia hidrocarbonada según los criterios de WHO Study Group on Diabetes Mellitus 1985².

2. No haber sido sometido nunca a tratamiento insulínico.

3. No tomar medicación que pudiera causar resistencia insulínica o de haber sido así que se pudiera suspender sin causar descompensación grave en el paciente hasta la realización de la extracción de sangre.

4. No padecer otra enfermedad que pudiera condicionar resistencia insulínica (hepatopatías, nefropatías, síndrome de Cushing, acromegalia, etc.).

5. Aceptación por parte del paciente.

Una vez obtenida la lista de pacientes se les envió una carta explicativa del estudio, invitándoles a participar en el mismo. Pasados unos días nos pusimos en contacto telefónico con ellos para concretar fecha para la entrevista clínica.

La entrevista clínica incluía:

a. Explicación de estudio

b. Recogida de datos personales

c. Historia familiar

d. Historia y estado actual de la enfermedad del paciente

e. Exploración física

f. Citación para extracción de sangre

g. Petición para próxima consulta con su médico o enfermera de grupo

Una vez realizada la exploración física se concertó con el paciente para la extracción de sangre y recogida de orina que era realizada por el equipo de enfermería del Centro de Salud. Previamente a la extracción de sangre el paciente debía:

1. Suspender la medicación hipolipemiante durante dos semanas

2. Suspender la medicación antihipertensiva durante una semana

3. Acudir sin la toma previa del antibiótico oral

4. Ayuno mínimo de 12 horas

5. Niveles de glucosa superiores a 63 mg/dl e inferiores a 300 mg/dl

6. Compra de una ampolla de 1 mg de Glucagón

Se realizó una extracción basal en las condiciones antes señaladas para la determinación de glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL colesterol, urea, ácido úrico, creatinina, sodio, potasio, cloro, Hb glicosilada, TS libre, TSH, TSI, Ac antinsulina, Ac anti-

rosomales, Ac antitiroglobulina, ICA, insulina y péptido-C basal. Una vez realizada la analítica basal se administró 1 mg de glucagón, y se extrajo otra muestra de sangre a los cinco minutos para determinar insulina y péptido-C tras estímulo.

Las muestras de sangre y orina para la medición de parámetros bioquímicos eran enviadas en el día al laboratorio de Bioquímica de General Solchaga. Las muestras de sangre para la determinación de insulina, péptido-C y anticuerpos eran centrifugadas para posteriormente congelarlas a -30°, hasta el momento de realización de los análisis en los servicios de Medicina Nuclear y de Bioquímica del Hospital de Navarra.

Estudio estadístico

El estudio estadístico se llevó a cabo mediante la base de datos del programa de

bioestadística Sigma I (Horus Hard-Ware S.A.).

Para el estudio de diferencia de medias se utilizó el test t de Student para datos pareados y no pareados, con contraste bilateral y corrección de Welch cuando era apropiada; así como el test U de Mann-Whitney si las condiciones de la muestra lo requerían.

La comparación múltiple de medias se realizó por el análisis de la varianza (F de Snedecor), con el método de Scheffé.

Para los estudios de asociación y comparación de variables cualitativas se utilizaron respectivamente los test: Chi cuadrado y de comparación de porcentajes.

RESULTADOS

Los resultados se expresaron como media \pm desviación estándar y r de Pearson, aceptándose como significativa una probabilidad $<0,05$

Datos epidemiológicos (%) total				
	Control	IHC	DMNID	p
Número	31	21	87	0,001
Ant. diabetes				
-no	67,2%	70%	37,2%	0,01
-dmid	19,4%	10%	18,6%	NS
-dmnid	12,9%	20%	44,2%	0,05
Ant. hiperlipidemia	6,7%	12,5%	20%	0,05
Ant. hipertensión	23,3%	37,5%	48,6%	0,1
Ant. obesidad	35,5%	57,1%	58,1%	0,1
Ant. Enf. tiroidea	6,9%	5,3%	8,5%	NS
Tabaco. si	12,9%	19%	21,8%	NS

Características clínicas. Parámetros cuantitativos total				
	Control	IHC	DMNID	p
Edad	55,8 \pm 9	57,2 \pm 5,5	63,8 \pm 8,6	0,01
BMI	26,6 \pm 3,8	28,1 \pm 4,8	27,9 \pm 4,4	0,01
TAS	131,8 \pm 13,4	143,1 \pm 19,6	148,2 \pm 16,7	0,01
TAD	70,7 \pm 8,7	89,7 \pm 8,9	88,3 \pm 9,2	0,01

Presencia de anticuerpos total				
	Control	IHC	DMNID	p
ICA	0,57 ±0,27	0,56 ±0,36	0,58 ±0,32	NS
Ac antiinsulina	1,14 ±0,36	1,83 ±0,71	1,84 ±0,53	0,001

Secreción pancreática total				
	Control	IHC	DMNID	p
Insulina basal	12,7 ±4,1	15,9 ±12,1	16,4 ±28,7	NS
Insulina estímulo	46,9 ±26,2	54,3 ±74,6	42,5 ±67,9	NS
Increm. insulina	34,2 ±24,4	40,6 ±62,2	26,4 ±43,2	NS
Péptido-C basal	1,5 ±0,65	2,6 ±1,7	2,5 ±1,47	0,01
Péptido-C estímulo	4,19 ±1,5	4,89 ±3,2	4,9 ±6,8	NS
Increm. péptido-C	2,6 ±1,3	2,2 ±1,9	1,75 ±1,4	NS

Correlación ácido úrico y secreción pancreática total		
	r	p
Insulina basal	0,25	0,002
Insulina estímulo	0,23	0,04
Péptido-C basal	0,27	0,0009
Péptido-C estímulo	0,18	0,02

Correlación ácido úrico y riesgo cardiovascular total		
	r	p
Puntuación Riesgo coronario	0,25	0,002
Puntuación Riesgo ictus	0,05	NS
Prob. Cardiopatía a 5 años	0,31	0,0002
Prob. Cardiopatía 10 años	0,32	0,0001
Prob. Ictus a 10 años	0,009	NS

DISCUSIÓN

Analizando los datos epidemiológicos familiares, apreciamos que sólo es significativamente mayor la incidencia de diabetes mellitus en el grupo de pacientes diabéticos, aspecto ampliamente confirmado en la bibliografía⁶.

La tasa de hipertensos es significativamente superior en el conjunto de pacientes diabéticos (próxima al 50%), así como la de hiperlipemia (alrededor del 35%). Si analizamos su distribución por sexos, parece haber una mayor asociación de la HTA en las pacientes diabéticas, que también parecen requerir dosis superiores de antidiabéticos orales y su oscilometría es claramente inferior a los varones, a pesar de la práctica ausencia de tabaquismo. Este parece ser un primer dato de la mayor

resistencia insulínica en estas pacientes, que comportaría una terapéutica diferenciada, con mayor énfasis en la disminución de la resistencia insulínica y en la detección de factores de riesgo.

También las cifras tensionales están significativamente elevadas en el mal delimitado grupo de pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono, que comparten con los diabéticos el mayor riesgo vascular y el mecanismo patogénico de la resistencia insulínica, si bien dentro de este diagnóstico la heterogeneidad es muy parecida a la diabetes mellitus⁷.

Dentro de los parámetros bioquímicos, se han descrito en el síndrome metabólico, asociado a la resistencia insulínica, la elevación de los triglicéridos plasmáticos con un descenso de HDL-colesterol, mayor reten-

ción de Na y Cl a nivel del túbulo renal y elevación de la uricemia, de mecanismo no totalmente conocido. Este patrón se repite en nuestra serie, lo que permite suponer que al menos en parte de los pacientes diabéticos e intolerantes, la resistencia insulínica y su asociación a estos factores de riesgo, ocupan un lugar nuclear en su patología.

Con el objetivo de intentar delimitar otro grupo polar de pacientes definidos no insulín-dependientes, en el que el factor patogénico parece ser la destrucción autoinmune pancreática, estudiamos parámetros inmunológicos de uso clínico convencional (Ac antiinsulina) y otros más utilizados en la investigación clínica (Ac antitiroglobulina y antiperoxidasa tiroideas). Sólo se obtuvo una tasa significativamente aumentada de los anticuerpos antiinsulina, en los grupos de pacientes con cifras más elevadas de insulina, lo que puede significar una reacción cruzada del radioinmunoanálisis de anticuerpos antiinsulina con la insulina, lo que limitaría gravemente su utilidad clínica.

Tampoco la utilización de anticuerpos anticélulas beta pancreáticas resultó ser más sensible que los anteriores, ya que no consiguió delimitar ningún grupo en el análisis uni-variable, ni correlacionó con ningún dato de secreción pancreática. Por ello concluimos que su utilización, si bien es muy interesante para delimitar pacientes con riesgo de sufrir una diabetes mellitus tipo I, dentro del grupo de familiares de éstos⁸, su inclusión en la investigación de la diabetes no insulín-dependiente es infructuosa, no obstante todavía persiste la controversia en la literatura sobre su negativización temprana en estos pacientes⁹. Desde nuestro punto de vista es una técnica cara y poco rentable para la investigación patogénica en la diabetes tipo II.

Estudiamos la secreción insulínica mediante el estímulo a la administración intravenosa de glucagón y valorar si es suficiente para la aproximación diagnóstica del síndrome de Reaven¹⁰.

En primer lugar no apreciamos diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes estudiados, en cuanto a los niveles de insulina, tanto en situación basal, como tras estímulo. Si tenía poder discrimi-

minante el nivel de péptico C basal, sin que aportasen más datos los valores tras estímulo, por lo que podría suprimirse su utilización en la rutina clínica. En los grupos de pacientes con intolerancia y diabéticos tipo II se apreciaba un incremento proporcional de la secreción de péptido C frente al nivel de glucemia, sobre todo en diabéticos, lo que hace suponer un mayor grado de resistencia insulínica en este grupo.

Para analizar de forma objetiva el riesgo vascular real de nuestros pacientes, utilizamos las tablas de puntuación de riesgo coronario y de ictus del Framingham Geart Study. Encontramos un parámetro externo, el nivel sérico de ácido úrico que servía de marcador de riesgo cardiovascular y mantiene una buena correlación con los test de secreción pancreática así como con el resto de marcadores de resistencia insulínica. Ya se ha descrito que la hiperinsulinemia podía condicionar la aparición de hiperuricemia, disminuyendo el aclaramiento de ácido úrico, pero su mecanismo patogénico dista en la actualidad de estar aclarado¹¹⁻¹².

La conclusión más importante del trabajo ha sido la gran utilidad clínica de una determinación sencilla y barata, cual es la determinación de los niveles plasmáticos de ácido úrico, como marcador fiable del denominado síndrome X de Reaven, con más sensibilidad que los costosos test de secreción pancreática. En la actualidad estamos pendientes de completar en el laboratorio de estadística el estudio de regresión logística, que nos permita, mediante una fórmula matemática, predecir el grupo de pacientes con mayor riesgo, dentro de los que tienen datos bioquímicos compatibles con un síndrome de resistencia insulínica, con el dato de su uricemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. GERICH JE. Role of insulin resistance in the pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Baillière's. Clin Endocrinol Metab* 1988; 2: 327-342.
2. REAVEN GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
3. DE FRONZO RA, FERRANNINI E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible

- for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194.
4. ARNQVIST HJ, LITTORIN B, NYSTRÖM L, SCHERSTÉN B, ÖSTMAN J, BLOHME G *et al*. Difficulties in classifying diabetes at presentation in the young adult. *Diabetic Medicine* 1993; 10: 606-613.
 5. WHO Study Group on Diabetes Mellitus 1985. Technical Report Series 727. Geneva: World Health Organization.
 6. CHARLES MA, FONTBONNE A, THIBULT N, WARNET JM, ROSSELIN E, ESCHeweGE E. Risk factors for NIDDM in white population. Paris Prospective Study. *Diabetes* 1991; 40: 796-799.
 7. ZAVARONI I, DALL'AGLIO E, BONORA E, ALPI O, PASSERI M, REAVEN GM. Evidence that multiple risk factors coronary artery disease exist in persons with abnormal glucose tolerance. *Am J Med* 1987; 83: 609-612.
 8. BLEICH D, JACKSON RA, SOELDNER JS, EISENBARTH GS. Analysis of metabolic progression to type I diabetes in ICA + relatives of patients with type I diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13: 111-118.
 9. GOTTSÄTER A, LANDIN-OLSSON M, FERNLUND P, LERNMARK A, SUNDKVIST G. Beta-cell function in relation to islet cell antibodies during the first 3 yr after clinical diagnosis of diabetes in type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1993; 16: 902-910.
 10. RÖNNEMAA T. Practical aspects in performing the glucagon test in the measurement of C-peptide secretion in diabetic patients. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46: 345-349.
 11. FACCHINI F, CHEN Y-D I, HOLLENBECK CB, REAVEN GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266: 3008-3011.
 12. VUORINEN-MARKKOLA H, YKI-JÄRVINEN H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 25-29.