

11227
33
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HIPERINSULINEMIA ASOCIADA CON
CARDIOPATIA ISQUEMICA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIZACION EN
MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DR. GABRIEL GOMEZ MONTES

DIRECTOR DE TESIS :

DR. RAUL C. ARIZA ANDRACA

MEXICO, D. F.

1991



SEGURIDAD SOCIAL



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

I.	INDICE	1
II.	MARCO DE REFERENCIA	2
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
IV.	OBJETIVO	10
V.	HIPOTESIS NULA	11
VI.	HIPOTESIS ALTERNA	12
VII.	PACIENTES Y METODOS	
1.	UNIVERSO DE TRABAJO	13
ii.	CRITERIOS DE INCLUSION	13
iii.	CRITERIOS DE EXCLUSION	13
iv.	CONTROLES	14
VII.	DISEÑO	
i.	INVESTIGACION CLINICA	15
ii.	ANTROPOMETRIA	15
iii.	METODOS AUXILIARES DE DIAGNOSTICO	16
iv.	INVESTIGACION METABOLICA	17
VIII.	ANALISIS ESTADISTICO	19
IX.	RESULTADOS	20
X.	DISCUSION	28
XI.	CONCLUSIONES	37
XII.	BIBLIOGRAFIA	39

M A R C O D E R E F E R E N C I A

El infarto del miocardio fué descrito por vez primera - en 1912, actualmente constituye el 50 - 70% de todas las - muertes debidas al corazón, la tasa es mayor en varones en- tre los 35 y 44 años, a esta edad es 5.2 veces más frecuente en varones que en mujeres, aunque desde el principio de la - década de los 30s, la enfermedad de las arterias coronarias ha aumentado especialmente entre la gente joven y mujeres - (1).

No es sino hasta final de la década de 1940 y comienzos de la de 1950, cuando se inicia el estudio en la población - general de los factores ligados a la cardiopatía isquémica y los mecanismos determinados. Estudios exhaustivos, quizá el más conocido sea el de Framingham, han establecido la proba- bilidad que ocurra un nuevo evento cardiovascular 8 años des pués aumentó de 2% en los pacientes sin riesgo a 19% cuando estuvieron presente 5 factores de riesgo (2); actualmente - los factores mayores identificados se conocen como modifica- bles y no modificables, entre los primeros se encuentran la hipertensión arterial sistémica, hipercolesterolemia, hiper- trofia ventricular izquierda y tabaquismo, y los segundos -- son aquellos como la herencia, raza, sexo masculino, edad a- vanzada. Otros factores contribuyentes son la obesidad, dia- betes mellitus, disminución de las lipoproteínas de alta den- sidad, personalidad, e inactividad física (3).

El reporte de Castelli del estudio Framingham muestra -

el riesgo de enfermedad cardiovascular en hombres de 40 años de edad es de 4% a los 8 años cuando unicamente se presenta la hipertensión arterial, y del 70% cuando se le agregaron hipercolesterolemia, intolerancia a la glucosa, tabaquismo y evidencia electrocardiográfica de hipertrofia de ventrículo izquierdo (4).

Naunyn en 1906 parece ser que sostiene la primera discusión de aterosclerosis como causa de muerte en pacientes con diabetes mellitus. En la era preinsulínica, sin embargo la enfermedad cardiovascular fue una causa infrecuente de muerte, de 1,164 pacientes diabéticos estudiados en la clínica - Joslin que murieron entre 1897 y 1922, la enfermedad cardiovascular o coronaria fue la causa de muerte en unicamente 22 (2%), mientras que el coma diabético fue fatal en 48%. Posteriormente a la introducción de medicamentos hipoglucemiantes el panorama cambió, como lo demuestra el estudio clásico de la Clínica Mayo en que al estudiar 229 pacientes diabéticos sin evidencia de enfermedad de las arterias coronarias al momento de morir, tenían alteraciones similares en las arterias coronarias en comparación a 183 pacientes que habían muerto por infarto del miocardio, pero sin evidencia de diabetes; mientras que 164 diabéticos con evidencia de enfermedad de arterias coronarias sus lesiones eran más severas (5). El Programa de Diabetes en el Grupo Universitario demostró que el tratamiento de la hiperglucemia con medicamentos - por vía bucal o parenteral (insulina) - no es eficaz para evitar la morbilidad o mortalidad por complicaciones cardiovascula-

res en tales diabéticos (6), además se observó que su aterosclerosis no es de diferente calidad, sino solo más intensa de la observada en no diabéticos. Se ha visto también que las complicaciones de esta naturaleza ocurren en forma más temprana en los diabéticos (5).

Gordon encuentra una gran asociación entre obesidad, colesterol de lipoproteínas de baja densidad, niveles de triglicéridos, y en forma inversa con el colesterol de lipoproteínas de alta densidad, el sobrepeso también se asocia positivamente con hipertensión sistólica y diabetes (7).

Una gran asociación de intolerancia a la glucosa con hipertensión se ha descrito en estudios comunitarios a gran escala (8). La hipertensión también se asocia fuertemente con obesidad (9), y esta última con una tasa incrementada de daño a la tolerancia a la glucosa y con diabetes. Aproximadamente 80% de los diabéticos son también obesos (3). Está también establecido que la obesidad causa resistencia periférica a la insulina (10), lo cual promueve el desarrollo de diabetes; se ha encontrado por otro lado que hombres con 130% de peso corporal tienen un riesgo 2:1 de padecer enfermedad de las arterias coronarias (11). La distribución de la grasa corporal también influye en la enfermedad cardíaca coronaria como lo demuestran los hallazgos del Honolulu Heart Program, el cual involucra 7,692 hombres, mostrando que aquellos con predominancia de la grasa superior, cuando se mide por el pliegue cutáneo subescapular, tienen una incidencia mayor a

los 12 años de padecer enfermedad de las arterias coronarias aún entre aquellos que tienen un peso corporal total más bajo de lo normal (11). La distribución de grasa cuando se evalúa por la relación de circunferencia de cintura: circunferencia de cadera, es un fuerte predictor de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e intolerancia a la glucosa, esta relación es independiente y aditiva al grado de obesidad (12 13)

Un número de estudios han demostrado que la hipertensión es un estado de resistencia a la insulina. Modan y colaboradores estudiando a 2,475 hombres y mujeres Israelí encuentran una alta asociación significativa entre hipertensión e intolerancia a la glucosa, esta asociación fue independiente de edad, sexo, obesidad y medicamentos antihipertensivos; el porcentaje de intolerancia a la glucosa fue 27.8% en normotensos, 48.1% en hipertensos no tratados, y el 61.7% en hipertensos tratados (14). Hallazgos similares fueron obtenidos por Ferrannini y colaboradores, concluyendo que la hipertensión esencial es por sí sola un estado de resistencia a la insulina, además que el grado de resistencia es considerable ya que la secreción de glucosa fue 40% menos en el grupo de hipertensos que en el control; además parece que es el tejido periférico y no el hígado el sitio de resistencia a la insulina, finalmente las concentraciones altas de insulina plasmáticas registradas después de la carga de glucosa sugiere que la hiperinsulinemia funciona como un mecanismo compensador para superar la resistencia al igual como sucede con -

los obesos (15). Otro grupo compara sujetos sanos con hipertensos tras una carga oral de glucosa, encuentran que los hipertensos tienen una respuesta a la insulina significativamente incrementada, así como niveles más altos de ácidos grasos libres, disminuyendo marcadamente cuando la insulina plasmática se eleva en respuesta a la comida, los autores especulan que la hiperinsulinemia post-prandial en pacientes con hipertensión leve posiblemente pueden provocar acumulación de lípidos en la pared arterial y por lo tanto ser un factor de riesgo relevante para aterosclerosis (16).

La hipertensión está bien establecido que es un factor de riesgo para padecer enfermedad de las arterias coronarias y la aparente incapacidad para modificar la morbilidad y mortalidad con tratamiento antihipertensivo permanece enigmática; previamente se ha demostrado que la hiperglucemia e hiperinsulinemia aumentan el riesgo de enfermedad de las arterias coronarias (17).

Tanto la hipertensión como la Diabetes mellitus no insulino-dependiente son patologías que en última instancia llevan a enfermedad de las arterias coronarias. Casi 50% de todos los pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente son también hipertensos. Surge la pregunta, ¿cómo se relacionan estas patologías?, ¿cuál es el mecanismo subyacente?. La hiperinsulinemia se ha sugerido como un común denominador en la hipertensión, intolerancia a la glucosa, y otros factores que incrementan el riesgo de Enfermedad de las Arte

rias Coronarias. Esta estrecha relación ha sido llamada "SINDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA". (18).

La importancia de hiperinsulinemia como factor de riesgo independiente para enfermedad de arterias coronarias, ha sido establecida por algunos estudios longitudinales. En el Helsinki Policeman Study de 1,059 hombres investigados con edades entre 30 y 59 años, los niveles de insulina plasmática en la evaluación de los 5 años de seguimiento, se sometieron a análisis de univarianza. La incidencia de criterios de riesgo para eventos cardiacos, principalmente muerte por enfermedad cardíaca coronaria e infarto del miocardio no fatal fue mayor en los quintiles de valores superiores de insulina plasmática en ayuno, a la hora y dos horas post-prandiales y fue estadísticamente significativo (19). En el estudio de Hughes encuentra que el péptido C y la relación de colesterol de lipoproteínas de alta densidad son predictores independientes para infarto del miocardio en Asiáticos y hombres blancos (20). Posteriormente Jarret objeta la hipótesis de si la insulina es aterogénica (21).

Haffner encuentra que los Mexico-Americanos tienen una distribución más central y más superior de la grasa que los blancos no hispanos, presentando mayor hiperinsulinemia y tendencia a padecer diabetes mellitus (22)

En base a estas evidencias se diseñó el presente estudio con el objeto de determinar las concentraciones de insu-

lina y aberraciones metabólicas relacionadas en sujetos que han sobrevivido a un primer evento de isquemia del miocardio, ya que los estudios previos intentan relacionar más la hiperinsulinemia en el contexto de la diabetes mellitus y no como un factor independiente que conlleva a la cardiopatía isquémica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como hemos podido observar investigaciones previas han establecido una interrelación entre hiperinsulinemia, obesidad, hipertensión y alteraciones en el metabolismo de glucosa y lípidos; así como también que los hispanoamericanos poseen mayor distribución central de la grasa e hiperinsulinemia secundaria; además todos estos problemas se manifiestan como factores de riesgo para cardiopatía isquémica, y tomando en cuenta que hasta al momento no ha habido estudios que establezcan a la hiperinsulinemia como un factor de riesgo independiente, nos planteamos el siguiente problema: ¿ ES LA HIPERINSULINEMIA UN FACTOR DE RIESGO PARA PRESENTAR CARDIOPATIA ISQUEMICA INDEPENDIENTE DE LA OBESIDAD, HIPERTENSION Y - DIABETES MELLITUS?

O B J E T I V O

Comparar la concentración de insulina, péptido C, colesterol y triglicéridos en sujetos con curva de tolerancia a la glucosa por vía oral normal y distribución central de la grasa corporal con índice de Quetelet menor de 27, que sobreviven a un primer infarto del miocardio, con sujetos controles sanos de la misma edad, peso, distribución de la grasa corporal y grupo étnico.

H I P O T E S I S N U L A

- I. Los pacientes con curva de tolerancia a la glucosa por vía oral normal que sobreviven a un primer infarto del miocardio no presentan hiperinsulinemia ni concentraciones más altas de péptido C.

- II. La hiperinsulinemia en los pacientes con curva de tolerancia a la glucosa por vía oral normal que sobreviven a un primer infarto del miocardio no se relaciona con la distribución central de la grasa corporal independientemente de la obesidad.

- III. Los pacientes con curva de tolerancia a la glucosa por vía oral normal que sobreviven a un primer infarto del miocardio no presentan concentraciones mayores de colesterol ni triglicéridos.

- IV. El área bajo la curva después de una prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral normal en sujetos que han sobrevivido a un primer infarto del miocardio no es mayor a la de controles sanos.

- V. Los pacientes con curva de tolerancia a la glucosa por vía oral normal que sobreviven a un primer infarto del miocardio no presentan concentraciones séricas mayores de ácido úrico.

H I P O T E S I S

- I. Los pacientes con curva de tolerancia a la glucosa por vía oral normal que sobreviven a un primer infarto del miocardio presentan hiperinsulinemia y concentraciones más altas de péptido C.

- II. La hiperinsulinemia en los pacientes con curva de tolerancia a la glucosa por vía oral normal que sobreviven a un primer infarto del miocardio se relaciona con la -distribución central de la grasa corporal independiente mente de la obesidad.

- III. Los pacientes con curva de tolerancia a la glucosa por vía oral normal que sobreviven a un primer infarto del miocardio presentan concentraciones mayores de colesterol y triglicéridos.

- IV. El area bajo la curva después de una prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral normal en sujetos que han sobrevivido a un primer infarto del miocardio es mayor que los controles sanos.

- V. Los pacientes con curva de tolerancia a la glucosa por vía oral normal que sobreviven a un primer infarto del miocardio presentan concentraciones séricas mayores de ácido úrico.

PACIENTES Y METODOS

UNIVERSO DE TRABAJO :

Se seleccionaron 15 pacientes masculinos de la consulta externa del servicio de Cardiología del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México Distrito Federal, con edades entre 40 y 65 años (media 51.26 años) e historia documentada de infarto del miocardio según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (23) entre 6 y 24 meses previos al estudio (media 13.4 meses).

CRITERIOS DE INCLUSION :

- i. Ausencia de historia familiar o evidencia bioquímica -- de hiperlipidemia.
- ii. Curva de tolerancia a la glucosa por vía oral normal de acuerdo a los criterios del National Diabetes Data --- Group (24).
- iii. Ausencia de hipertensión arterial sistémica.
- iv. Índice de Quetelet menor de 27 (Kg/m^2) (25).

CRITERIOS DE EXCLUSION :

- i. Ingesta de medicamentos que interfirieran con el metabolismo de lípidos y carbohidratos.
- ii. Pruebas de función renal, hepática o electrolitos séri-

cos anormales.

- iii. Angina de pecho inestable o inestabilidad hemodinámica.
- iv. Evidencia de neoplasias u otra condición médica seria.

C O N T R O L E S ;

Se incluyó a 15 varones con edades entre 30 y 53 años - (media 46.2 ± 9.94 ; p mayor de 0.10), índice de Quetelet menor de 27, sin evidencia de enfermedad cardiaca coronaria, - vascular periférica o vascular cerebral, curva de tolerancia a la glucosa por vía oral anormal, hiperlipidemias, hipertensión, ingesta de medicamentos que interfirieran con el metabolismo de lípidos y carbohidratos o alguna otra enfermedad médica seria.

DISEÑO

INVESTIGACION CLINICA:

Tanto a pacientes como a controles se les realizó interrogatoria en busca de antecedentes patológicos y examen físico general en busca de alteraciones que pudieran interferir con la realización de la curva de tolerancia a la glucosa por vía oral.

La presión sanguínea fue calculada como la media de tres mediciones en el brazo derecho con un esfigmomanómetro de mercurio después de 10 minutos de reposo en posición supina. La presión diastólica fue medida en la fase V de Korotkoff (26). Se calculó la presión arterial media de acuerdo a la fórmula:

Presión sistólica arterial promedio =

$$\text{(Presión sistólica)} - \frac{(\text{Presión sistólica}) - (\text{Presión diastólica})}{3}$$

$$\text{(PSA)} = S - \frac{(S - D)}{3}$$

ANTROPOMETRIA:

A todos los pacientes y controles, en ayuno sin zapatos y unicamente en ropa interior, se les pesó, midió la estatu-

ra con una regla vertical; el índice de Quetelet (Índice de Masa Corporal) fue calculado de acuerdo a la siguiente fórmula: (25)

$$\text{Índice de Quetelet} = \frac{\text{Peso en kilogramos}}{(\text{Talla en metros})^2}$$

Como índice de entralidad de la grasa corporal se utilizó la relación circunferencia de cintura / circunferencia de cadera, ya que se ha visto que aquellos pacientes con un índice mayor de 0.9 tienen obesidad abdominal, que se relaciona con una frecuencia mayor de enfermedad cardiovascular y cerebral vascular (25), la circunferencia de cintura se midió utilizando una cinta métrica flexible pasándola por la base de la décima costilla a la mitad de una respiración normal y, la circunferencia de cadera se midió pasando la cinta métrica en la protuberancia máxima de la cadera a nivel de la sínfisis del púbis.

MÉTODOS AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO:

Tanto a pacientes como a controles se les realizó electrocardiograma de doce derivaciones, telerradiografía de tórax.

Todos los pacientes se les realizó cateterismo cardíaco con coronariografía, gammagrafía cardíaca con Tecnecio 99m - marcado con pirofosfato y electrocardiograma de esfuerzo.

A un paciente se le había realizado angioplastia coronaria dos meses previos al estudio, y a otro cirugía derivativa coronaria tres meses previos al estudio, ambos se encontraban sin manifestaciones de angina o descompensación hemodinámica.

INVESTIGACION METABOLICA:

Previo autorización por escrito de los pacientes y del Comité de Etica del Hospital, se sometio a los pacientes y - controles a un ayuno de doce horas en reposo (de las 20:00 hrs a las 08:00 hrs del día siguiente), al término se tomaron muestras de sangre venosa (de una vena cubital anterior) para determinar colesterol y triglicéridos por método enzimático, glucosa por el método de glucosa oxidasa, insulina y péptido C por radioinmunoanálisis, además de creatinina, urea, bilirrubinas totales, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, aminotransferasa de alanina, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, creatinquinasa total y fracción MB, proteínas totales, albúmina, ácido úrico, sodio, potasio, calcio, fósforo.

Posteriormente se les dió a beber 75 gr de sacarosa en solución al 50% y se efectuó determinaciones de glucosa, insulina y péptido C por duplicado a intervalos de 30, 60, 90 y 120 minutos por los métodos ya mencionados.

Tanto a pacientes como a controles se les había realiza

do un día anterior, depuración de creatinina y cuantificación de albúmina en orina de 24 hrs.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calculó por métodos convencionales los valores de la media y desviación estándar de todas las variables. (27)

$$\text{Media} = \frac{\text{Suma de los valores de } X}{\text{Número de observaciones}}$$

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n}$$

$$\text{Desviación estándar} = \sqrt{\frac{\text{Suma de (valores de observaciones menos la media de la muestra)}^2}{\text{Número de observaciones menos 1.}}}$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

La diferencia entre los grupos fue analizada con la "T" de Student no pareada. Los valores de P menor de 0.05 (con el análisis de dos colas) se consideró significativo.

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{(s_1^2/n_1) + (s_2^2/n_2)}}$$

$$s^2 = 1/2 (s_1^2 + s_2^2)$$

RESULTADOS

Como se muestra en la Tabla I hubo similitud al comparar los pacientes que habían sobrevivido a un primer infarto del miocardio con los sujetos controles sanos en cuanto a edad (en años) (51.26 ± 10.48 Vs 46.20 ± 9.94 ; p mayor de 0.10), talla, peso, índice de Quetelet (en Kg / m^2) (24.63 ± 1.51 Vs 24.37 ± 1.07 ; p mayor de 0.50), circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, relación circunferencia de cintura / circunferencia de cadera (0.93 ± 0.03 Vs 0.92 ± 0.03 ; p mayor de 0.20), presión sanguínea sistólica, presión sanguínea diastólica y presión arterial media (mmHg) (119.93 ± 8.23 Vs 118.28 ± 7.98 ; p mayor de 0.20).

Hubo diferencia significativa en las concentraciones basales de insulina (uU/mL) en ayuno (22.40 ± 6.32 Vs 15.34 ± 4.33 ; p menor de 0.002), pero no así con el péptido C (pmol/L) (3.82 ± 1.42 Vs 3.25 ± 1.44 ; p mayor de 0.20). Posterior a la administración de glucosa el área bajo la curva de insulina y péptido C fueron estadísticamente significativas (-124.3 ± 33.67 Vs 84.5 ± 22.91 ; p menor de 0.002 - y 16.7 ± 4.51 Vs 11.9 ± 2.03 ; p menor de 0.001 - respectivamente). Los pacientes infartados tenían también concentraciones más elevadas de glucosa, tanto en ayuno como cuando se sometían a la carga de glucosa (-106.86 ± 12.21 Vs 87.26 ± 13.06 ; p menor de 0.001 - y -316 ± 22.87 Vs 276.8 ± 32.03 ; p menor de 0.001 - respectivamente).

Encontramos significancia en las concentraciones de colesterol y triglicéridos en pacientes infartados aunque los valores se encontraban en rangos normales (mg/dL) (171.60 ± 13.46 Vs 151.40 ± 10.67 ; p menor de 0.001 - y 82.06 ± 12.29 Vs 66.66 ± 19.82 ; p menor de 0.02 -).

Las concentraciones de ácido úrico aunque también se -- encontraban en rangos normales fueron significativamente más altos en pacientes infartados (7.99 ± 1.56 Vs 5.24 ± 1.27 ; p menor de 0.001).

En las gráficas 1, 2 y 3 mostramos como los niveles de glucosa, insulina y péptido C fueron más altos en pacientes con infarto que en los controles sanos.

TABLA I.

Comparación entre pacientes infartados y controles normales en cuanto edad, talla, peso, índice de Quetelet (IQ), circunferencia de cintura (C de Cin), circunferencia de cadera (C de Ca), relación circunferencia de cintura / circunferencia de cadera (C de Cin/C de Ca), presión sanguínea sistólica -- (PSS), presión sanguíneas diastólica (PSD), presión arterial media (PAM).

	Pacientes (n=15)	Controles (n=15)	P
	($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)	
Edad (años)	51.26 \pm 10.48 (40 - 65)	46.20 \pm 9.94 (30 - 53)	>0.10
Talla (m)	1.68 \pm 0.05 (1.82-1.62)	1.67 \pm 0.05 (1.60-1.80)	>0.50
Peso (Kg)	70.13 \pm 6.14 (63.5 - 80)	68.60 \pm 0.72 (62.5 - 78)	>0.50
IQ (Kg/m ²)	24.63 \pm 1.51 (21.8 -27.66)	24.37 \pm 1.07 (22.64-26.98)	>0.50
C de cin (cm)	86.13 \pm 8.06 (72 -97)	86.00 \pm 8.42 (70 - 98)	>0.50
C de Ca (cm)	92.33 \pm 9.86 (69 - 107)	92.26 \pm 9.36 (72 - 107)	>0.50
C de Cin/C de Ca	0.93 \pm 0.03 (1.01- 0.88)	0.92 \pm 0.03 (0.86 - 0.98)	>0.20
PSS (mmHg)	138.86 \pm 16.83 (122 - 153)	136.73 \pm 17.11 (120 - 150)	>0.50
PSD (mmHg)	81.40 \pm 13.20 (73 - 90)	82.06 \pm 13.26 (75 - 90).	>0.50
PAM (mmHg)	119.93 \pm 8.23 (108,66-131.3)	118.28 \pm 7.98 (106.66-130)	>0.20

TABLA II.

Datos metabólicos: Comparación de los valores en pacientes - sobrevivientes de un primer infarto del miocardio y controles en cuanto a niveles séricos de colesterol, triglicéridos, ácido úrico, glucosa, insulina y péptido C en ayuno.

	Pacientes (n=15)	Controles (n=15)	P
	($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)	
Colesterol (mg/dL) ⁺	171.60±13.46 (150 - 200)	151.40±10.67 (140-- 180)	<0.001
Triglicéridos (mg/dL)	82.06±12.29 (102 - 60)	66.66±19.82 (35 - 100)	<0.02
Ácido úrico (mg/dL)	7.99± 1.56 (5.3 - 9.5)	5.24± 1.27 (3.2 - 7.2)	<0.001
Glucosa (mg/dL) ⁺⁺	106.86±12.21 (88 - 142)	87.26±13.06 (60 - 107)	<0.001
Insulina (uU/mL) ⁺⁺⁺	22.4 ± 6.32 (16.1 - 37.7)	15.34± 4.33 (5.4 - 20)	<0.002
Péptido C (pmol/L)	3.82± 1.42 (2 - 6)	3.25± 1.44 (0.9 - 6)	>0.20

+ 1mg/dL = 0.026 mmol/L

++ 1mg/dL = 0.056 mmol/L

+++ 1uU/mL = 7.175 pmol/L

TABLA III.

Datos metabólicos: Comparación de las áreas bajo la curva de insulina, péptido C y glucosa de pacientes sobrevivientes a un primer infarto y controles sanos.

	Pacientes (n=15)	Controles (n=15)	P
	($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)	
Area bajo la curva de glucosa (mg/dL)+	316.3 \pm 22.87	276.8 \pm 32.03	<0.001
Area bajo la curva de insulina (uU/mL) ++	124.3 \pm 33.67	84.5 \pm 22.91	<0.002
Area bajo la curva de péptido C. (pmol/L).	16.7 \pm 4.51	11.9 \pm 2.03	<0.001

+ 1 mg/dL = 0.056 mmol/L

++ 1 uU/mL = 7.175 pmol/L

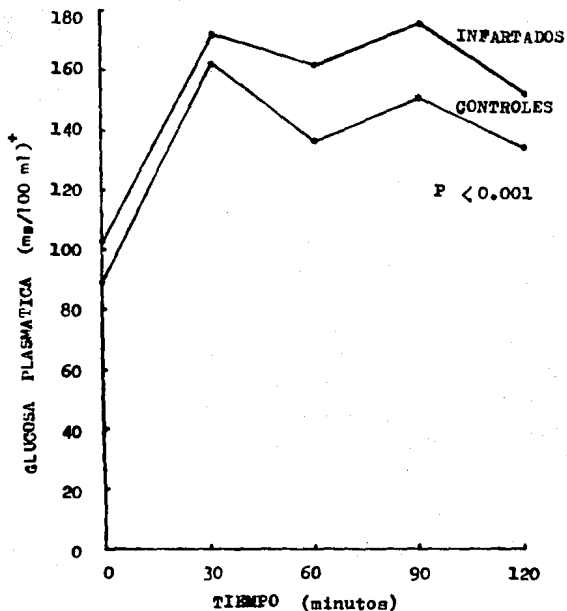


FIGURA 1. Respuesta de la glucosa plasmática a la administración de 75 gr de glucosa por vía oral en sujetos infartados y controles sanos.

+ 1 mg/ml = 0.0551 mmol/L

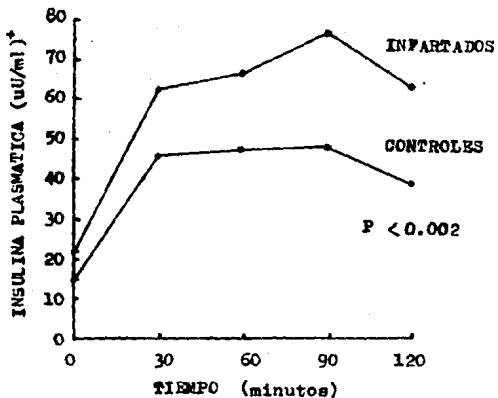


FIGURA 2. Respuesta de la insulina a la administracion de 75 gr de -- glucosa por via oral en sujetos infartados y controles sanos.

+ 1uU/ml = 7.175 pmol/L

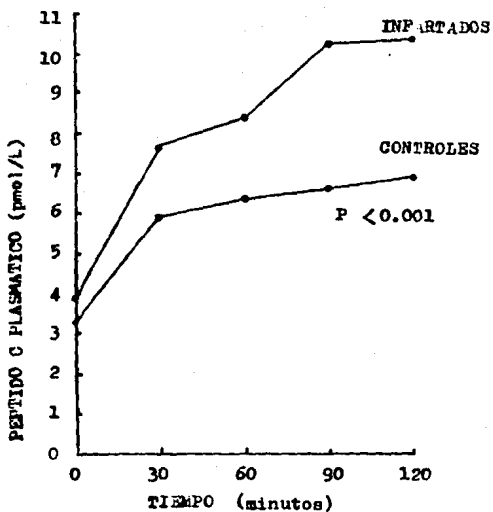


FIGURA 3. Concentraciones séricas de --- Péptido C posterior a la administración de 75 gr de glucosa por vía oral en sujetos infartados y controles sanos.

D I S C U S I O N

Nuestro estudio se anexa a la hipótesis que la hiperinsulinemia tiene un papel fundamental como factor de riesgo - para cardiopatía isquémica.

Más específicamente encontramos que la hiperinsulinemia es independiente de la hipertensión, previamente se ha establecido que la hipertensión es un estado de resistencia a la insulina, se ha especulado que la insulina tiene un efecto - antinatriurético, el cual es mejor evidenciado cuando existe una diabetes mellitus no insulino-dependiente mal controlada, al parecer esto se debe a una acción directa sobre los túbulos renales, al decir de los autores este efecto es principalmente evocado en la natriuresis de ayuno y la antinatriuresis post-prandial (28). Entonces si la hipótesis insulina-sodio es correcta, puede esperarse que los pacientes obesos e hipertensos tengan una hipertensión depletada de volumen, sin embargo algunos estudios han demostrado que sujetos obesos hipertensos el sodio total intercambiable y la actividad de renina plasmática no está suprimida cuando se compara - con sujetos no obesos normotensos o hipertensos, estos hallazgos no sostienen por lo tanto que la hipertensión en los obesos sea totalmente dependiente de volumen (28). Por otro lado se ha visto también que la insulina estimula el sistema el sistema nervioso simpático, el mecanismo por el cual sucede es desconocido, pero es posible que pueda ocurrir a través de una acción central, quizá en áreas sensibles a la insuli-

na en el hipotálamo (29); sin embargo en ancianos, el clamp euglucémico de insulina en concentraciones fisiológicas, no estimula la producción de norepinefrina plasmática y por el contrario causa disminución de la presión sanguínea, lo cual puede ser explicado por una acción vasodilatadora directa de la insulina, que puede ser anulada por la activación del sistema nervioso simpático en jóvenes (29). Goldstein también encuentra elevación de la actividad del sistema nervioso simpático en pacientes hipertensos (30). La insulina también disminuye los niveles de ácidos grasos libres, y directamente estimula la bomba $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATPasa}$, en revisiones previas se ha pensado que una malfunción de esta bomba se encuentra en pacientes con hipertensión (31,32). Una alternativa posible en este enigma es que la hipertensión produzca cambios a nivel capilar de suficiente magnitud para dañar la difusión de la insulina para alcanzar la membrana celular (32).

Por otro lado encontramos que la hiperinsulinemia en estos pacientes es independiente de la obesidad, ya que el índice de Quetelet en nuestros pacientes se encontraba entre 21.80 y 27.66 (media 24.63 ± 1.51) y no difería de los controles sanos (Índice de Quetelet 24.37 ± 1.07 , p mayor de 0.50); aunque si encontramos que la distribución de la grasa era de tipo central, pero no diferente de la encontrada en los controles, cuando esta se media por la relación de circunferencia de cintura / circunferencia de cadera (0.93 ± 0.03 Vs 0.92 ± 0.03 ; p mayor de 0.20). Previamente se ha encontrado que la distribución de la grasa superior cuando -

esta se evalua por la relación circunferencia de cintura / -
circunferencia de cadera, es un fuerte predictor de resisten-
cia a la insulina, hiperinsulinemia e intolerancia a la glu-
cosa, esta relación es independiente y aditiva al grado de o-
besidad (12,13). La localización superior o central de la grasa
se caracteriza por una disminuida capacidad hepática -
de extracción de insulina durante su paso por la circulación
portal, esto asociado a la secreción incrementada de insuli-
na puede explicar la alteración en la supresión de la produc-
ción hepática de glucosa mediada por la insulina; estos obe-
sos tienen una disminución en el número de receptores a la -
insulina y disminución de la actividad en la glucógeno sinte-
tasa estimulada por la insulina en el músculo esquelético. -
Tanto los efectos hepáticos y periféricos en la sensibilidad
a la insulina pueden ser consecuencia del incremento de la -
actividad androgénica característica de esta forma de obesi-
dad. Los andrógenos pueden también influir la composición de
la fibra de músculo esquelético, dando mayor disminución en
la sensibilidad periférica a la insulina; las mujeres con es-
te tipo de obesidad tienen un porcentaje mayor de grasa en--
tre las fibras musculares, lo que característicamente se aso-
cia con disminución del número de receptores; se ha demostra-
do además una reducción de la capilaridad en el músculo es--
quelético (13,33). La obesidad de tipo central tiene una pre-
poderancia de fibras musculares 2b, estudios en animales in
vivo han demostrado que este tipo de fibras glucolíticas rá-
pidas tienen una menor sensibilidad a la glucosa en compara-
ción con las fibras oxidativas de contracción lenta y rápida

(tipo 1 y 2a) (33). Estudios recientes han visto una asociación de la obesidad abdominal con concentraciones sanguíneas de glucosa, insulina, triglicéridos, apolipoproteína B, ácido úrico y presión sanguínea, y negativamente con colesterol de lipoproteínas de alta densidad y apolipoproteína A-I, en forma débil también se encuentra asociada con colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Hay evidencias que sugieren efectos fisiológicos de la grasa son mediados al menos en -- parte por la insulina (34).

Como se ha enfatizado la obesidad abdominal se asocia -- con aberraciones metabólicas severas, hay que recalcar además que la obesidad preponderantemente abdominal se caracteriza también por adipositos hiperplásicos que más frecuentemente se asocian con disminución de la sensibilidad a la insulina, al contrario de lo que sucede con los adipositos gluteos y femorales (12). Con esto ha llegado a la evidencia -- clara que los pacientes obesos de edad hipertensos tienen una mayor respuesta de la insulina plasmática a la administración de glucosa por vía oral (35).

Por lo que se refiere a la hiperglucemia, los pacientes infartados de nuestro estudio tenían concentraciones de glucosa en ayuno más elevadas que los controles sanos (106.86 ± 12.21 Vs 87.26 ± 13.06 ; p menor de 0.001), y aunque su curva no era diagnóstica para diabetes, sí tenían una area bajo la curva mayor (316.30 ± 22.87 Vs 276.80 ± 32.03 ; p menor de 0.001). Este tipo de alteraciones se ha visto asociado --

con una mortalidad más alta de cardiopatía coronaria y concentraciones más elevadas de insulina. El estudio de Tecumseh -basado en la respuesta al cabo de una hora de la administración de 100 gr de glucosa por vía oral -, en su primera serie de exámenes señalaron la asociación entre hiperglucemia asintomática y frecuencia de cardiopatía coronaria para ambos sexos, este hecho era independiente y aditivo con relación al colesterol sérico y presión arterial (8). El estudio de Whitehall de 18,403 hombres civiles examinados con edades entre 40 y 70 años, encuentra la mortalidad por enfermedad de las arterias coronarias a 7.5 años -en relación a la concentración sanguínea de glucosa 2 hrs después de una carga oral de 50 gr de glucosa - al doble en sujetos con daño en la tolerancia a la glucosa (36).

Los niveles plasmáticos elevados de insulina se han mostrado asociado con concentraciones plasmáticas de glucosa, triglicéridos y bajas de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (37,38). Al parecer la insulina estimula per se la síntesis y secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad que conduce a hipertrigliceridemia (39). La concentración plasmática de triglicéridos y colesterol de lipoproteínas de alta densidad tienden a estar inversamente relacionados, y esta misma combinación de cambios está fuertemente relacionada a enfermedad de las arterias coronarias (40). --

Nosotros encontramos niveles significativamente más elevados de insulina en ayuno en los pacientes infartados que --

en los controles sanos (22.40 ± 6.32 Vs 15.34 ± 4.33 ; p menor de 0.002), mientras el péptido C no fue significativamente elevado (3.82 ± 1.42 Vs 3.25 ± 1.44 ; p mayor de 0.20); pero cuando ministrabamos 75 gr de glucosa por vía oral y -- tomabamos muestras a los 30, 60, 90 y 120 minutos, encontramos concentraciones más elevadas de insulina y péptido C, esto se reafirmaba al calcular el area bajo la curva - area bajo la curva de insulina 124.30 ± 33.67 uU/ml en los pacientes infartados contra 84.50 ± 22.91 uU/ml en los controles sanos (p menor de 0.002), lo mismo sucedía para el péptido C (16.70 ± 4.51 pmol/L Vs 11.90 ± 2.03 pmol/L; p menor de 0.001) --; estos hallazgos son coincidentes con los que previamente reporta Hughes en Asiáticos (20). La carencia de -- diferencia en las concentraciones de insulina, a la pareja -- con incremento en la concentración de péptido C, sugiere que en los pacientes con cardiopatía coronaria se encuentra tanto una mayor secreción pancreática y una extracción hepática incrementada de insulina. Junto con la evidencia que una concentración incrementada de insulina es predictiva de un nuevo evento coronario (41), estos datos agregan más peso a la posibilidad de un papel patogénico de la hiperinsulinemia -- en el desarrollo de enfermedad cardíaca coronaria.

La insulina se ha mostrado que estimula la secreción -- hepática de tanto lipoproteínas de muy baja densidad y partículas de triglicéridos, e incrementa la síntesis hepática de colesterol. Bajo condiciones normales la insulina promueve -- la eliminación de triglicéridos al estimular la actividad de

lipoproteín lipasa (42). Si esta respuesta a la insulina se ve afectada, entonces podemos encontrar altas concentraciones de triglicéridos en sangre.

Los pacientes infartados en este estudio tienen niveles significativamente más altos de triglicéridos (mg/dL) (82.06 ± 12.29 Vs 66.66 ± 19.82 ; p menor de 0.02) y de colesterol (mg/dL) (171.60 ± 13.46 Vs 151.40 ± 10.67 ; p menor de 0.001) que los controles sanos, aún cuando sus concentraciones se encontraban en rangos normales. Esto viene a reforzar los hallazgos previos que la insulina estimula la secreción de triglicéridos y la síntesis de colesterol.

Como ya se ha mencionado el tejido adiposo central tiene características metabólicas específicas. En particular, los tejidos que drenan por la circulación portal tienen un sistema de movilización de ácidos grasos libres extremadamente sensible. Cuando este tejido adiposo tiene una masa substancial, entonces la movilización de ácidos grasos libre en la vena porta puede ser considerable y al exponerlos al hígado incrementa la secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y apolipoproteínas B-100, esto incrementa el riesgo de concentraciones elevadas de lipoproteínas de baja densidad. Estudios recientes han demostrado que los ácidos grasos libres inhiben efectivamente la extracción, función y catabolismo de insulina en el hígado (43,44).

Basados en los datos disponibles es posible sugerir que

hay un una serie de variables relacionadas - SINDROME X --- que tienden a ocurrir en el mismo individuo y pueden ser de enorme importancia en la génesis de enfermedad de las arterias coronarias:

S I N D R O M E " X " (18)

- i. La resistencia a la insulina que estimula la secreción de glucosa.
- ii. Intolerancia a la glucosa.
- iii. Hiperinsulinemia.
- iv. Incremento de los triglicéridos de lipoproteínas de muy baja densidad.
- v. Disminución de colesterol de lipoproteínas de alta densidad.
- vi. Hipertensión.

Nosotros también encontramos elevaciones significativas en las concentraciones de ácido úrico en los pacientes con - cardiopatía isquémica al relacionarse con los controles --- (7.99 ± 1.56 mg/dL Vs 5.24 ± 1.27 mg/dL; p menor de 0.001) aunque sus valores como podemos ver se encontraban en rangos normales. Estudios previos también han encontrado una asociación de los niveles elevados de ácido úrico con curva de tolerancia a la glucosa anormal (45). Sin embargo una posible asociación de la distribución de la grasa con el ácido úrico que parece ser mediada por la insulina es más especulativa. Hasta ahora la insulina no ha mostrado estar involucrada en la síntesis o excreción de ácido úrico (46), aunque se pien-

sa que la hiperglucemia aumenta la excreción de ácido úrico (47).

En enfermedades hepáticas, pancreáticas, trombosis venosa y cardiopatía coronaria isquémica se ha encontrado un inhibidor del activador del plasminógeno tisular de peso molecular de 50,000, que está en muy bajas concentraciones en sujetos sanos (49). Landin y colaboradores (48) muestran que el inhibidor del activador del plasminógeno tisular de tipo endotelial (PAI - I) está elevado en individuos con hipertensión leve. Una estrecha correlación es también encontrada entre los factores de riesgo metabólico, en particular los niveles de insulina y PAI - I. Además, el grado de sensibilidad a la insulina cuando se mide por la técnica del clamp euglucémico es negativamente relacionada con los niveles del inhibidor.

Los hallazgos de Landin y colaboradores (48) sugieren que la insulina puede ser un regulador importante de la actividad de PAI - I y que la hipertensión es asociada con daño en la fibrinólisis; sin embargo esta asociación es una relación directa o debida a otras aberraciones metabólicas, tal como la hipertrigliceridemia, permanece aún incierta (50). - Un estudio reciente ha mostrado que la insulina estimula la síntesis de PAI-1 en cultivo de hepatocitos (51). Se ha observado además que la obesidad central se asocia con niveles elevados de PAI-1.

C O N C L U S I O N E S

En base a los resultados de nuestro estudio podemos con
cluir:

- La hiperinsulinemia es un factor de riesgo más para pre
tar cardiopatía isquémica.
- La hiperinsulinemia de los pacientes con cardiopatía is
quémica es independiente de la obesidad e hipertensión
arterial sistémica.
- Los pacientes con cardiopatía isquémica tienen una dis
tribución central de la grasa independientemente de la
obesidad.
- Los pacientes con cardiopatía isquémica tienen concen-
traciones de glucosa en ayuno y durante la carga de glu
cosa más altas que los controles sanos.
- Los pacientes con cardiopatía isquémica tienen concen-
traciones más altas de colesterol, triglicéridos y áci
do úrico que los controles sanos.
- La hiperinsulinemia es el factor que relaciona la car-
diopatía isquémica con distribución central de la grasa
corporal, glucosa, colesterol, triglicéridos y ácido ú
rico.

Si bien hemos presentado evidencias para sustentar la hipótesis de interrelación hiperinsulinemia y cardiopatía isquémica en forma independiente de obesidad e hipertensión arterial sistémica, aún quedan por resolver algunas dudas:

- i. ¿Es la hiperinsulinemia el factor que desencadena la cardiopatía isquémica o es un simple fenómeno coincidente?
- ii. ¿La hiperinsulinemia en estos pacientes es independiente de la distribución de grasa corporal?
- iii. ¿El daño que produce la insulina a los vasos coronarios es independiente a las aberraciones metabólicas en los lípidos?
- iv. ¿Si la hiperinsulinemia es un factor de riesgo para cardiopatía isquémica, hasta qué punto puede ser modificada con la terapéutica?

B I B L I O G R A F I A

1. Braunwald E. TRATADO DE CARDIOLOGIA. Nueva Editorial Interamericana; México, 1987.
2. Kannel WB, McGee D, Gordon T: A general cardiovascular risk profile: The Framingham Study. Am J Cardiol 1976; 38: 46.
3. Grundy SM, Greenland P, Herd A, et al. Cardiovascular - and risk factor evaluation of healthy american adults. A statement for physicians by an ad hoc committee appointed by the steering committee, American Heart Association. Circulation 1987; 75 (6): 1304 A - 1362 A.
4. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: -- The Framingham study. Am J Med 1984; 76: 4 - 12.
5. Waller BF, Palumbo PJ, Lie JT, Roberts WC. Status of -- the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus - with onset after age 30 years. Analysis of 229 diabetic patients with and without clinical evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. - Am J Med 1980; 69: 498 - 506.
6. University Group Diabetes Program. The University Group Diabetes Program - A study the effects of hypoglycemics agent on vascular complication in patients with adult-onset diabetes. Diabetes 1970; 19: 747.
7. Gordon T, Castelli WP, et al. Diabetes, blood lipids, - and the role of obesity in coronary heart disease risk for women. The Framingham Study. Ann Intern Med 1977; 87 (4): 393 - 397.

8. Butter WJ, Ostrander LD, Carman WJ, Lamphier DE. Diabetes mellitus in Tecumseh, Michigan: prevalence, incidence, and associated conditions. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 971 - 980.
9. Sims E AR. Mechanisms of hypertension in the overweight. *Hypertension* 1982; 4 (suppl III): 43-49.
10. Clefakly JM, Kolterman OG. Mechanism of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent (type II) diabetes. *Am J Med* 1981; 70: 151-68.
11. Donahue RP, Abbott RD, Bloom E, Reed DM, Yano K. Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet* 1987; 1: 821-823.
12. Krotkiewski M, Björntrop P, Sjöström L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women: importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest* 1983; 72: 1150-1162.
13. Peins AN, Struve MP, Mueller RA, Lee MB, Kissebah AH. - Glucose metabolism in obesity: influence of body fat distribution. *J Clin Endocrinol Met* 1988; 67:760-767.
14. Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia: A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-817.
15. Ferrannini E, Bussigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317 (6): 350-357.
16. Singer P, Godiecke W, Voigt S, et al. Postprandial hyperinsulinemia in patients with mild essential hypertension. *Hypertension* 1985; 7 : 182 - 186.

17. Shen D-C, Shien S-M, Fuh M M-T, Wu D-A, Chen Y-D I, Reaven GM. Resistance to insulin-stimulated glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 580-583.
18. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595 - 1607.
19. Pyorala K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease. Result from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979; 2: 131-141.
20. Hughes L O, Cruickshank JK, Wright J, Raftery EB. Disturbances of insulin in British Asian and white men surviving myocardial infarction. *Br Med J* 1989; 299: 537 541.
21. Jarrett PJ. Disturbances of insulin in British Asian -- and white men. *Br J Med* 1989; 299: 915.
22. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, et al. The role of behavioral variables and fat patterning in explaining ethnic differences in serum lipids and lipoproteins. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 830 - 839.
23. Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular survey methods. Geneva: World Health Organisation, 1968: 137-141. (WHO monograph series No. 56).
24. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.
25. Gray DS. Diagnóstico y prevalencia de obesidad. Obesidad: Aspectos básicos y aplicaciones clínicas. *Clínicas*

- Médicas de Norteamérica. México: Interamericana, 1989.
Vol. 1.
26. Kaplan NM. Hipertensión Clínica. México: El Manual Moderno, 1980.
 27. Glantz SA. Primer of Biostatistics. USA: McGraw-Hill, - 1981.
 28. DeFronzo R. The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications. *Diabetologia* 1981; 21: 165-171.
 29. O'Hare JA. The enigma of insulin resistance and hypertension. Insulin resistance, blood pressure, and the circulation. *Am J Med.* 1988; 84: 505-510.
 30. Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hypertension* 1983; 5: -- 86 - 99.
 31. Epstein FH. Cellular sodium transport in essential hypertension. *N Eng J Med* 1986; 314 (4): 222-229.
 32. Impaired glucose utilization in essential hypertension. *Nutrition Rev* 1988; 46(4): 155-156.
 33. Lillioja S, Young A-A, Culter GL, Et al. Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determinants of in vivo insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1987; 80: 415 - 424.
 34. Folsom AR, Burke GL, Ballew C, Et al. Relation of body fatness and its distribution to cardiovascular risk factor in young blacks and whites. The role of insulin. - *Am J Epidemiol* 1989; 130 (5): 911 - 924.
 35. Manicardi V, Camellini L, Bellodi G, Goscelli C, Ferran

- nini E. Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 1302 - 1304.
36. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarret RJ, Keen H. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall Study. *Lancet* 1980; 28: 1373-1376.
 37. Zavaroni I, Dall'Agli OE, Alpi O, Et al. Evidence for - an independent relationship between plasma insulin and concentration high density lipoprotein cholesterol and triglyceride. *Atherosclerosis* 1985; 55: 259-266.
 38. Fuh MM, Shieh SM, Wu DA, Chen YD, Reaven GM. Abnormalities of carbohydrate and lipid metabolism in patients - with hypertension. *Arch Inter Med* 1987; 147: 1035 - 8.
 39. Tobey TA, Greenfield M, Kraemer F, Reaven GM. Relationship between insulin resistance, insulin secretion, very low density lipoprotein kinetics and plasma triglyceride levels in normotriglyceridemic man. *Metabolism* - 1981; 30: 165 - 171.
 40. Castelli WP, Aderson K. A population at risk: Prevalence of high cholesterol levels in hypertensive patients in the Framingham study. *Am J Med* 1986; 80 (supp 2A): 23--32.
 41. Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L, Richard J, Claude = JR, Rosselin G. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary -- heart disease mortality in a middle aged population. -- *Diabetologia* 1980; 19: 205 - 210.
 42. Brunzell JD, Porte D, Bierman EL. Abnormal lipoprotein-

- lipase mediated plasma triglyceride removal in untreated diabetes mellitus associated with hypertriglyceridaemia. *Metabolism* 1979; 28: 901 - 907.
43. Björntorp P. How should obesity be defined ?. *J Intern Med* 1990; 227: 147 - 149.
 44. Björntorp P, Smith U, Lönroth P, eds. Health implications of regional obesity. *Acta Med Scand* 1988; 223 --- (suppl 723).
 45. Burchfiel CM, Hamman RF, Marshall JA, Baxter J, Kahn LB, Amirani JJ. Cardiovascular risk and impaired glucose tolerance: The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 1990; 131 (1): 57 - 70.
 46. Folsom AR, Burke GL, Ballew C, Jacobs DR JR, Et al. Relation of body fatness and its distribution to cardiovascular risk factors in young blacks and whites. The role of insulin. *Am J Epidemiol* 1989; 130(5): 911 - 924.
 47. Christensen PJ, Steentrup O. Uric acid excretion with increasing plasma glucose concentration (pregnant and non-pregnant casts). *Scand J Clin Lab Invest* 1958; 10: 182 - 185.
 48. Lendin K, Tegborn L, Smith U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator (PAI-1) in hypertension are related to metabolic risk factor for cardiovascular disease *J Intern Med* 1990; 227: 273 - 278.
 49. Hamsten A, Walldius G, Szamosi A, Et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 1: 3-8.
 50. Smith U. Editorial: Insulin resistance - a mayor hazard

for cardiovascular disease? J Int Med, 1990; 227:219---
220.

51. Alessi MC, Juhan-Vague I, Kocistra T, Declerck PJ, Col-
llen D. Insulin stimulates the synthesis of plasminogen
activator inhibitor I by the human hepatocellular cell
line Hep G 2. Thromb Haemost 1988; 60: 491 - 494.

GRACIAS DIOS MIO
POR HABERME CONCEDIDO ESTA DICHA
POR ESCUCCHARME SIEMPRE QUE TE SOLICITE
POR GUIARME HASTA EL FINAL
GRACIAS A TI SOY HOMBRE, PADRE Y MEDICO
ANTE TI PONGO LO QUE HE APRENDIDO
PARA EL BIEN DE MIS SEMEJANTES