
Dislipidemias e hiperinsulinemia en familiares normoglicémicos- obesos de pacientes con Diabetes mellitus no insulín dependiente.

Hermes Florez, Humberto Valbuena, Elena Ryder, Elisa Rincón, Gilberto Campos, Sumaya Castillo, Javier González, Virginia Fernández, Xiomara Raleigh y María Esther Gómez.

Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 1151, Maracaibo, Venezuela.

Palabras claves: Diabetes, Dislipidemias, Hiperinsulinemia.

Resumen. A fin de determinar las alteraciones lipídicas más frecuentes en los familiares en primer grado de pacientes con Diabetes Mellitus No Insulín dependiente (DMNID), y su asociación con el grado de tolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia, se ha iniciado el estudio de varios grupos familiares según lineamientos de la Asociación Americana de Diabetes. En este trabajo se presenta el estudio de una familia con 2 hermanas diabéticas en la segunda generación, y 4 hermanos diabéticos en la tercera generación. Se evaluaron 14 familiares directos no diabéticos (FAM-DM), así como 15 individuos controles sanos sin antecedentes directos de diabetes. El grupo FAM-DM tenía una edad promedio = $37 \pm 10,5$ años, IMC = $31,8 \pm 3,9$ Kg/m², PAS = $128 \pm 18,2$ mmHg, PAD = $84 \pm 12,7$ mmHg. Tanto al grupo FAM-DM como a los controles se les practicó una Prueba de Tolerancia Glucosada Oral (PTGO) para la determinación de la glicemia y de la insulinemia. Aunque ninguno de los FAM-DM resulto intolerante a la glucosa, el Area Glicémica (AG) fue significativamente mayor ($p < 0,01$) en los FAM-DM (AG = $240,6 \pm 14,5$) que en los controles (AG = $199,6 \pm 8,41$). Así mismo, los FAM-DM tuvieron mayores niveles de insulina en todos los puntos de la PTGO ($p < 0,01$), siendo también el área insulínica (AI) significativamente mayor ($p < 0,01$) en los FAM-DM (AI = $187,7 \pm 24,95$) que en los controles (AI = $100,2 \pm 7,11$). El índice insulina/glicemia fue mayor a los 0 y 120 min. de la PTGO en el grupo FAM-DM ($p < 0,01$); este hallazgo sería evidencia indirecta de una menor sensibilidad insulínica. En relación al perfil lipídico en ayunas, los FAM-DM presentaron TG = $148,1 \pm 24$ mg/dl, Col-t = $244 \pm 10,7$ mg/dl, HDL-C = $34,2 \pm 2,5$ mg/dl, significativamente diferentes a los de los controles: TG = $84,8 \pm 10,1$ mg/dl, Col-t = $167,1 \pm 10,2$ mg/dl, HDL-C = $44,4 \pm 2,6$ mg/dl. Así

mismo, en los FAM-DM el patrón obtenido en la electroforesis de lipoproteínas permitió detectar hiperlipidemias IIa (30,7%) y IIb (61,5%). Se encontró en los FAM-DM una asociación positiva y significativa entre la Insulinemia basal y la PAD ($r= 0,67$; $p<0,01$), así como de la PAD tanto con los TG ($r= 0,74$; $p<0,01$) como con el VLDL-C ($r = 0,58$; $p<0,05$). Así mismo, se obtuvo una asociación inversa ($r= -0,89$; $p<0,001$) entre la insulinemia basal y el HDL-C en los FAM-DM. Estos resultados sugieren que la hiperinsulinemia en asociación con las alteraciones en el metabolismo lipídico pueden presentarse tempranamente (antes del desarrollo de intolerancia a la glucosa y diabetes) en los familiares en primer grado de pacientes con DMNID.

Dyslipidemias and hyperinsulinemia among normoglycemic-obese relatives of NIDDM patients.

Invest Clin 36(3): 131-148, 1995.

Key words: Diabetes, dyslipidemias, hyperinsulinemia.

Abstract. To determine the most frequent dyslipidemias among first-degree relatives of NIDDM patients, and its association with their glucose-tolerance status and hyperinsulinemia, we have started to examine members of NIDDM pedigrees, according to American Diabetes Association guidelines for nuclear family studies. In a large family with 2 NIDDM siblings in the 2nd generation, and 4 siblings with NIDDM in the 3rd generation, we have evaluated 14 first degree relatives and also 15 sex and aged matched healthy control subjects without family history of diabetes. The NIDDM relative group presented BMI= 31.8 ± 3.9 kg/m², SBP= 128 ± 18.2 mmHg, DBP= 84 ± 12.7 mmHg. Both relatives and controls were subjected to a 2h 75g OGTT for glucose and insulin determinations. Although none of NIDDM relatives has IGT, both Glicemic Area (GA) and Insulin Area (IA) were greater ($p<0.01$) in the NIDDM relative group. The Insulin/Glucose ratio was also higher ($p<0.01$) at 0 and 120 min of OGTT, this might be indirect evidence of Insulin- Resistance. Fasting serum lipids in the NIDDM relatives were TG= 148 ± 24 mg/dl, T-Chol= 244 ± 10.7 mg/dl, HDL-C= 34.2 ± 2.5 mg/dl; lipids in the control group were TG= 84.8 ± 10.1 mg/dl, T-Chol= 167 ± 10.2 mg/dl, HDL-C= 44.4 ± 2.6 mg/dl. Electrophoretic pattern showed type IIa (30.7%) and IIb (61.5%) hyperlipidemias in the NIDDM relatives. In this group, there was a positive and significant association between basal insulin and DBP ($r=0.67$; $p<0.01$), and between DBP and both TG ($r=0.74$; $p<0.01$) and VLDL-C ($r=0.58$; $p<0.05$). It was also obtained a negative association between basal insulin and HDL-C ($r= -0.89$; $p<0.001$). These data suggest that hyperinsulinemia in association with lipid abnormalities could appear early (before the development of Impaired Glucose Tolerance and Diabetes) in first degree relatives of NIDDM patients.

Recibido: 22-3-95. Aceptado: 6-6-95.

INTRODUCCION

La diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID) es una alteración metabólica que se ha estimado afecta al 4,8% de la población en Venezuela (17) y aproximadamente al 5% en los EE.UU. (14). Así mismo, se ha descrito un aumento significativo en la morbilidad y mortalidad por DMNID (7), en asociación con la presencia de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular (20), que pudiera atribuirse a una alteración en el metabolismo de los lípidos y lipoproteínas plasmáticas (6, 31).

La susceptibilidad para desarrollar aterosclerosis puede ser, a su vez, consecuencia de la participación de factores genéticos, aún no bien definidos, y de la influencia de factores ambientales (23, 31). De hecho, varios estudios familiares han revelado que las variaciones individuales en los niveles y en la estructura de las lipoproteínas plasmáticas dependen en gran parte de influencias hereditarias (23).

Se ha descrito igualmente la naturaleza familiar de la DMNID (9); esto junto a varios estudios de poblaciones híbridas como la mexicano-americana, que han reportado una fuerte asociación entre mezcla genética y prevalencia de DMNID, y a otras evidencias, como las marcadas diferencias étnicas y raciales en su epidemiología y la alta concordancia en gemelos monocigóticos (60-90%), resaltan el papel de los genes en su etiopatogenia (29).

Varios investigadores han señalado que las alteraciones en el metabolismo de la glucosa e insulina, tanto en ayunas como posterior a una sobrecarga oral de glucosa, pueden detectarse en los familiares en primer grado de pacientes con DMNID; de hecho, han sugerido que la hiperinsulinemia y una acción alterada de la insulina por Insulino-Resistencia (IR) tendrían carácter familiar y serían predictivos del inicio de la DMNID (22, 30).

Así mismo, se ha reportado una prevalencia de dislipidemias del 58% en miembros normoglicémicos de familias con DMNID, describiéndose en estos individuos mayores niveles de colesterol total (Col-t), de triacilglicéridos (TG) y/o menores niveles del HDL-Colesterol (HDL-C) (26).

Para nuestro conocimiento, hasta la fecha sólo se han hecho estudios en poblaciones de raza blanca (26) y en mexicano-americanos (10), sobre la presencia de dislipidemias en familiares no diabéticos de pacientes con DMNID, este sería el primer reporte en la raza "criolla" de Venezuela.

Siguiendo lineamientos de la Asociación Americana de Diabetes para estudio de familias con alto riesgo para DMNID (1), se ha desarrollado este trabajo con el propósito de determinar el grado de tolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia y las alteraciones lipídicas más frecuentes en los familiares en primer grado de pacientes con DMNID.

PACIENTES Y METODOS

El estudio se realizó en 14 familiares directos no diabéticos de una familia con dos hermanas diabéticas en la 2ª generación y 4 hermanos diabéticos en la 3ª generación, así como en 15 individuos controles sanos y sin antecedentes directos de DMNID. Estos fueron evaluados mediante examen clínico integral, estudio antropométrico, lipidograma completo, electroforesis de lipoproteínas y prueba de tolerancia glucosada oral.

La evaluación antropométrica incluyó el índice de masa corporal (IMC) calculado en base al peso/talla² (kg/m²) y del cociente cintura cadera (CCC).

Para los estudios metabólicos, tanto a los familiares de los diabéticos como a los controles se les tomó una muestra de sangre venosa después de un ayuno de al menos 12 horas tanto para las determinaciones séricas basales de triacilglicéridos (TG), colesterol total (Col-t) y HDL-Colesterol (HDL-C), mediante métodos enzimáticos comerciales (Sigma Diagnostics, USA), como para la electroforesis de lipoproteínas en gel de agarosa (3). Se consideraron los siguientes valores de referencia, tomando en consideración estudios realizados previamente en Venezuela (4) y recomendaciones hechas por la Federación Internacional de Diabetes (18), para definir la presencia de dislipidemias: Hipertrigliceridemia (TG > 150 mg/dl), Hipercolesterolemia (Col-t

> 200 mg/dl), bajos niveles de HDL-colesterol (HDL-C < 45 mg/dl en las mujeres y < 35 mg/dl en los hombres), niveles elevados del LDL-Colesterol (LDL-C > 130 mg/dl) y del VLDL-Colesterol (VLDL-C > 30 mg/dl).

De igual modo se les practicó prueba de tolerancia glucosada oral con la administración de 75 g. de glucosa y se determinaron la glicemia por el método glucosa-oxidasa (Sigma Diagnostics, USA) e insulínemia por Radioinmunoanálisis (Coat-A-Count Insulin, Diagnostic Products, USA) a los tiempos 0, 30, 60 y 120 minutos. Las áreas glicémica (AG) e insulínica (AI) se determinaron con el valor correspondiente a cada tiempo de la PTGO y aplicando la siguiente fórmula (9):

$$\text{Area} = 0,25 (0\text{min}) + 0,5 (30\text{min}) + 0,75 (60\text{min}) + 0,5 (120\text{min})$$

Para el análisis estadístico, utilizando el programa SAS, se aplicaron la prueba t de Student para comparar resultados entre los dos grupos estudiados, así como análisis de regresión simple para evaluar la relación entre las variables.

RESULTADOS

En la Fig. 1 se presenta el árbol genealógico de la familia con DMNID estudiada, observándose dos hermanas diabéticas en la segunda generación. Para el momento del estudio 4 de los descendientes directos de una de ellas habían desarrollado DMNID. Así mismo, puede apreciarse la presencia de hiperlipidemias

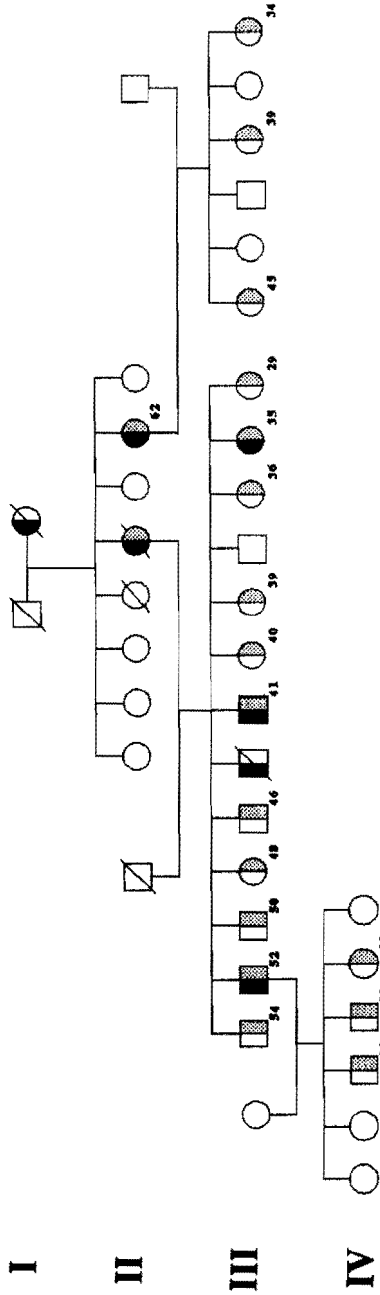


Fig. 1. Arbol genealógico de la familia con diabetes mellitus no insulino-dependiente estudiada. □ Varón sano, ○ Mujer sana, ▧ Varón fallecido, ♂ Mujer fallecida, ◻ Varón diabético, ◐ Mujer diabética, ▨ Varón con hiperlipidemia, ◑ Mujer con hiperlipidemia. La edad de los individuos evaluados aparece en el extremo inferior derecho correspondiente.

tanto en los diabéticos como en los familiares normoglicémicos estudiados de la tercera y cuarta generación.

La Tabla I muestra algunas características clínicas y bioquímicas de los familiares de los diabéticos (FAM-DM) y de los controles. Todos los individuos estudiados pudieran catalogarse como de raza "criolla" o mezclada. No se observaron diferencias en la edad, la distribución proporcional por sexo ni en los niveles basales de glicemia. Sin embargo, se encontró una diferencia importante en el promedio del IMC, siendo mayor para el grupo de FAM-DM ($p = 0,0001$). De igual modo, se observa en relación a los lípidos séricos que los FAM-DM presentaron mayores niveles de TG ($p = 0,02$) y de Col-t ($p = 0,0001$), así como menores niveles de HDL-C ($p = 0,007$) en relación al grupo control.

Las características antropométricas y clínicas por sexo en el grupo de FAM-DM se presentan en la Tabla II. Se encontró obesidad en ambos sexos (con un IMC $> 30 \text{ Kg/m}^2$), siendo ésta de tipo periférica o ginecoide (CCC $< 0,9$) en el sexo femenino y de tipo central o androide (CCC $> 1,0$) en el sexo masculino. En relación a los valores de presión arterial se observó hipertensión diastólica en el sexo masculino pero no en el femenino, mientras que las cifras de presión arterial sistólica estuvieron dentro de límites normales en ambos sexos.

El perfil lipídico por sexo en los familiares de diabéticos se muestra en la Tabla III; con excepción de los

valores de HDL-C (donde se obtuvo una $p = 0,002$) no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos.

La frecuencia de hipertrigliceridemia encontrada en el grupo de FAM-DM fue del 28,5% (40% en el sexo masculino y 22% en el sexo femenino), mientras que la hipercolesterolemia fue del 85,7% (80% en los hombres y 89% en las mujeres). Al considerar el colesterol en cada una de las fracciones lipoproteicas, el grupo de FAM-DM mostró bajos niveles de HDL-C (85,7%) así como niveles elevados de colesterol en las VLDL (57%) y en las LDL (92,8%); esto último permitió establecer la presencia de hiperlipidemias IIB (61,5%) y IIA (30,7%), según la clasificación de Frederickson, en los familiares de diabéticos estudiados.

Aunque no se observó tolerancia glucosada alterada en ninguno de los familiares de diabéticos estudiados, según se muestra en la Fig. 2, el grupo de FAM-DM presentó mayores cifras de glicemia a los 30 min ($p < 0,05$) y a los 60 min ($p < 0,01$) de la Prueba de Tolerancia Glucosada Oral (PTGO) respecto al grupo control; mientras que la glicemia tanto basal como a las 2 horas de la PTGO se mantuvo dentro de límites normales en ambos grupos.

Sin embargo, el área glicémica (AG) fue significativamente mayor ($p < 0,01$) en los FAM-DM (AG = $240,6 \pm 14,5$) que en los controles (AG = $199,6 \pm 8,4$).

En la Fig. 3 puede observarse que el grupo de FAM-DM mostró

TABLA I
CARACTERISTICAS CLINICAS Y BIOQUIMICAS
EN LOS SUJETOS ESTUDIADOS

		Familiares de		
		Diabéticos	Controles	p
n		14	15	
Sexo	(M/F)	5/9	5/10	
Edad	(años)	37,5 ± 2,9*	32,2 ± 2,0	N.S.
IMC	(kg/m ²)	31,8 ± 1,0	23,4 ± 0,5	0,0001
Glicemia	(mg/dl)	84,8 ± 4,1	81,6 ± 2,6	N.S.
TG	(mg/dl)	148,1 ± 24,9	84,8 ± 10,1	0,02
Col-t	(mg/dl)	244,0 ± 10,7	167,1 ± 10,2	0,0001
HDL-C	(mg/dl)	34,2 ± 2,5	44,4 ± 2,6	0,007

* Los valores representan Promedio ± E.E.

IMC (Índice de Masa Corporal), TG (Triacilglicéridos), Col-t (colesterol total),
 HDL-C (Colesterol de las HDL).

TABLA II
CARACTERISTICAS ANTROPOMETRICAS Y CLINICAS SEGUN
SEXO EN LOS FAMILIARES ESTUDIADOS.

		Femenino	Masculino	p
n		9	5	
Edad	(años)	36,4 ± 2,9*	39,4 ± 7,3	N.S.
IMC	(kg/m ²)	31,7 ± 1,5	32,0 ± 1,6	N.S.
CCC		0,84 ± 0,01	1,0 ± 0,03	0,0001
PAS	(mmHg)	122,3 ± 3,3	138,4 ± 13,5	N.S.
PAD	(mmHg)	77,2 ± 2,6	96,2 ± 5,5	0,002

* Los valores representan Promedio ± E.E.

IMC (Índice de Masa Corporal), CCC (Cociente Cintura Cadera),
 PAS (Presión Arterial Sistólica), PAD (Presión Arterial Diastólica).

TABLA III
PERFIL LIPIDICO SEGUN SEXO EN LOS FAMILIARES ESTUDIADOS.

	Femenino	Masculino	p
TG	130,4 ± 25,3*	180,0 ± 59,7	0,34
Col-t	249,8 ± 15,1	233,4 ± 16,7	0,46
VLDL-C	43,7 ± 8,0	42,0 ± 13,0	0,89
LDL-C	165,0 ± 9,6	163,0 ± 13,9	0,89
HDL-C	39,0 ± 2,3	25,6 ± 17,1	0,002

* Los valores están dados en mg/dl y representan Promedio ± E.E.

TG (Triacilglicéridos), Col-t (Colesterol total), VLDL-C (Colesterol de las VLDL), LDL-C (colesterol de las LDL), HDL-C (Colesterol de las HDL).

mayores niveles de insulina en todos los puntos de la PTGO al compararlos con los controles ($p < 0,01$ y $p < 0,05$). De igual modo, el área insulínica (AI) resultó significativamente mayor ($p < 0,01$) en los FAM-DM (AI= 187,7 ± 24,95) que en los controles (AI= 100,2 ± 7,1).

Así mismo, al calcular los índices Insulina/Glicemia(I/G) para cada punto de la PTGO, se obtuvieron valores significativamente mayores en los FAM-DM a los 0 y 120 min ($p < 0,01$), según se muestra en la Fig. 4.

En el análisis de regresión lineal se encontró una asociación positiva ($r = 0,67$; $p < 0,01$) entre la Insulinemia basal (Ins-0) y la presión arterial diastólica (PAD) en el grupo de FAM-DM tomados en total (Fig.5); sin embargo, esta relación no fue significativa cuando se separaron por sexo ($r=0,63$; $p= 0,09$).

No se obtuvo asociación significativa entre la Ins-0 y la presión

arterial sistólica (PAS) ($r= 0,48$; $p= 0,11$).

De igual modo para el grupo total de FAM-DM se obtuvo una asociación directa entre el cociente cintura cadera (CCC) y la Ins-0 ($r= 0,71$; $p < 0,01$). El CCC también se asoció positivamente con la PAD ($r= 0,81$; $p < 0,001$) e inversamente con el HDL-C ($r= -0,51$; $p= 0,05$).

Aunque no se obtuvo una relación entre la Ins-0 y los TG, sí se observó una asociación inversa ($r= -0,89$; $p < 0,001$) entre la Ins-0 y el HDL-C en los FAM-DM tomados en total (Fig.6); sin embargo, al separarlos por sexo esta relación sólo se mantuvo en las mujeres ($r= -0,79$; $p= 0,017$).

Se encontró una asociación directa de los TG con las cifras tanto de PAD ($r= 0,74$; $p < 0,01$) como de PAS ($r= 0,75$; $p < 0,01$) en el grupo total de FAM-DM. Así mismo, se evidenció una asociación positiva del VLDL-C tanto con la PAD ($r= 0,53$;

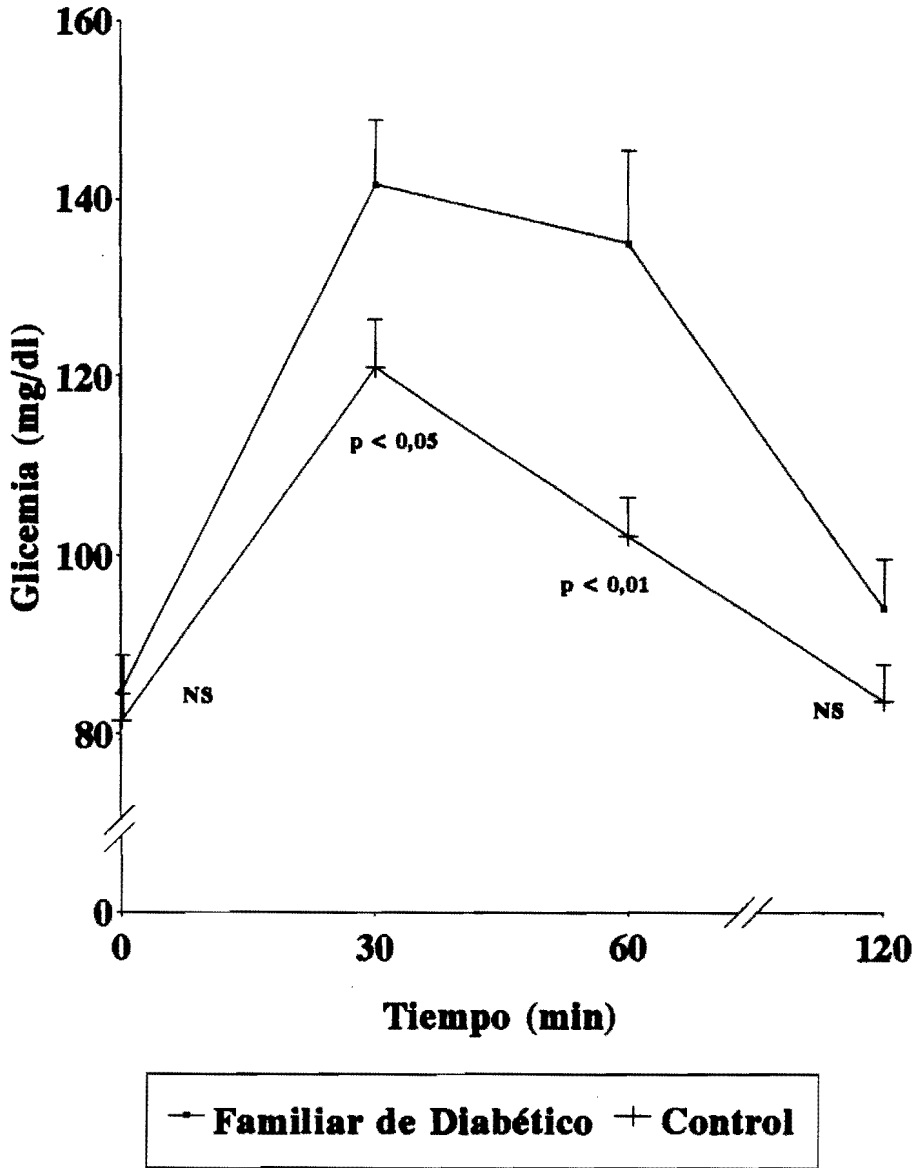


Fig. 2. Respuesta de la glicemia a la administración oral de 75 g de glucosa en los familiares de diabéticos y en los controles. Cada punto representa el promedio \pm E.E.

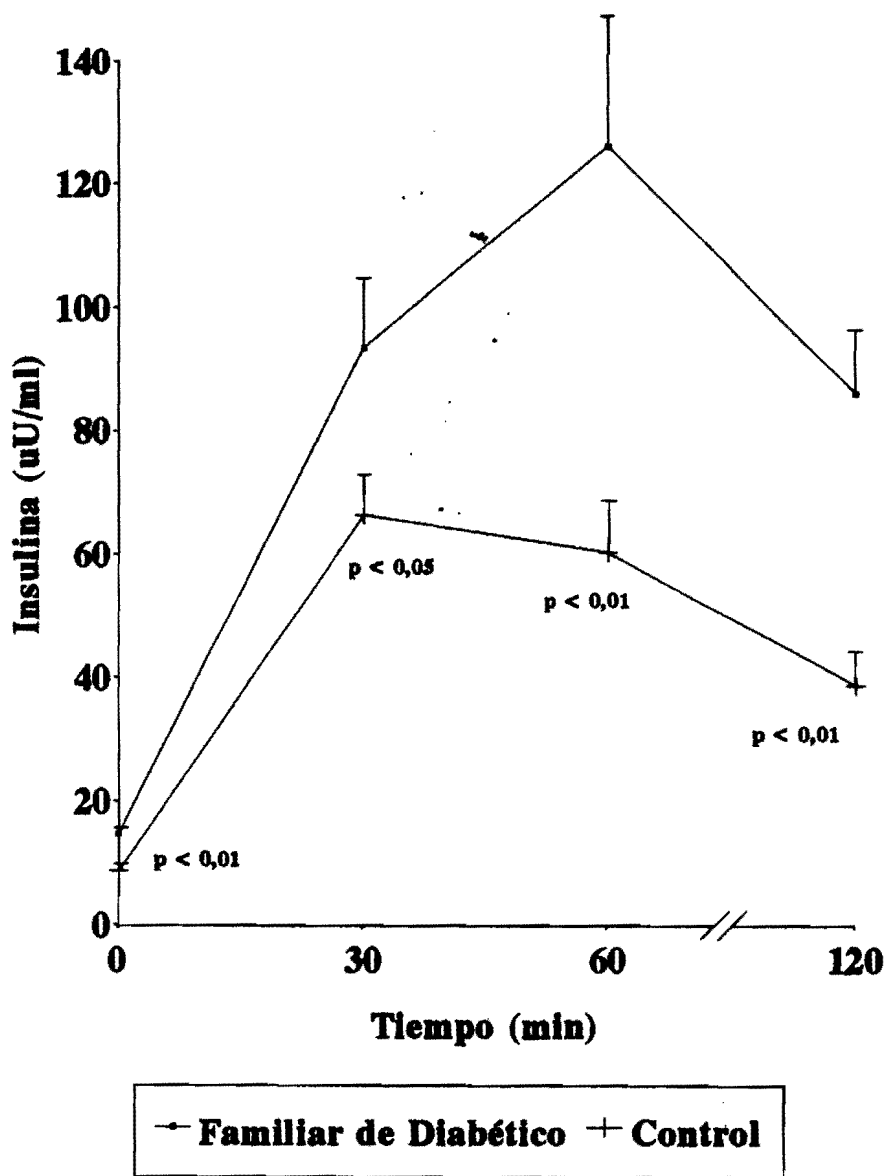


Fig. 3. Respuesta de la insulinemia a la administración oral de 75 g de glucosa en los familiares de diabéticos y en los controles. Cada punto representa el promedio \pm E.E.

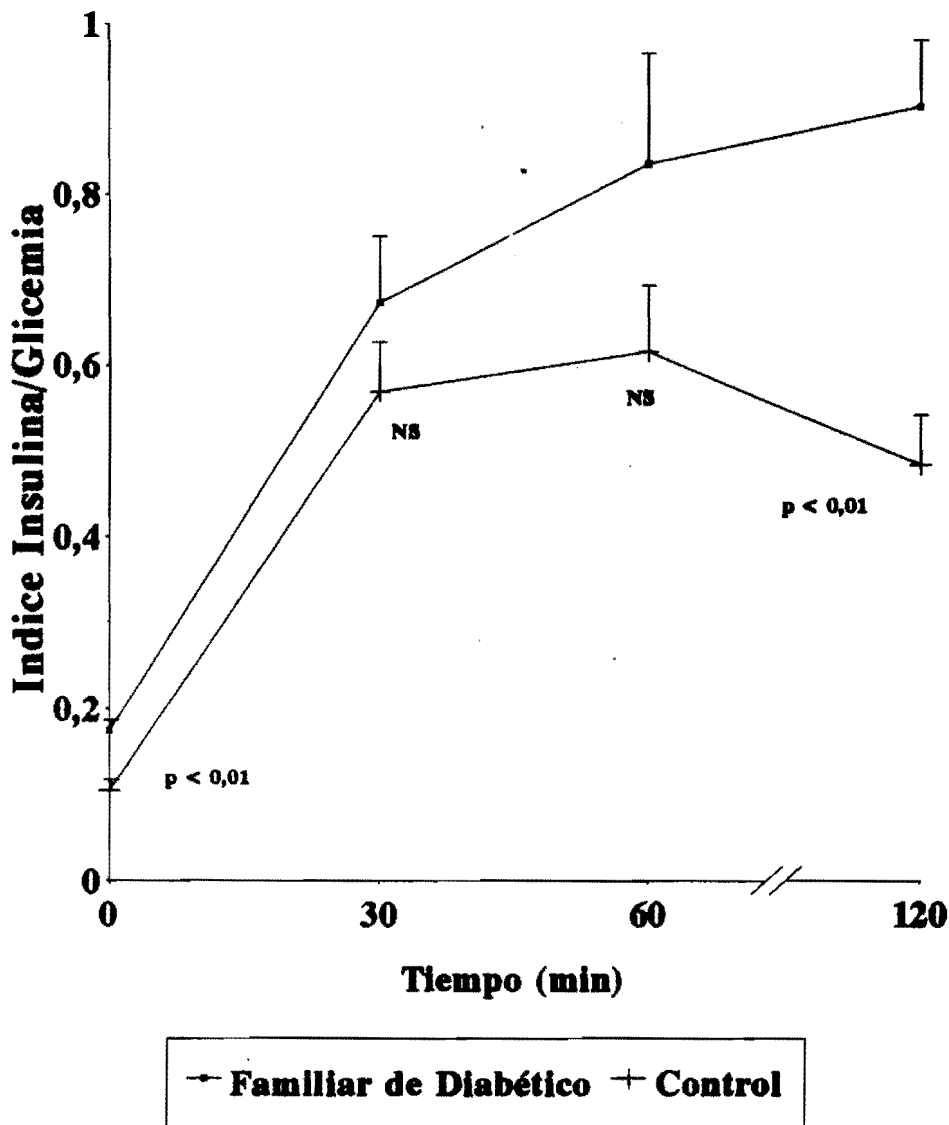


Fig. 4. Relación Insulina/Glicemia (I/G) durante la prueba de sobrecarga glucosada oral en los familiares de diabéticos y en los controles. Cada punto representa el promedio \pm E.E.

$p < 0,05$) como con la PAS ($r = 0,58$; $p < 0,05$).

DISCUSION

Aunque muchos investigadores han descrito las alteraciones lipídicas entre individuos con DMNID (13, 16) son pocos los estudios en los cuales se han examinado las dislipidemias entre los familiares no afectados de pacientes con DMNID. Haffner y col (10) observaron, en Mexicano-Americanos con historia materna y/o paterna de DMNID, mayores niveles de insulina, mayores cifras de presión arterial y más alteraciones lipídicas, al compararlos con aquellos sin antecedentes de DMNID. Laws y col (22) han descrito hipertriglicéridemia en familiares en primer grado de pacientes con DMNID en asociación con la presencia de Insulino-Resistencia (IR). Schumacher y col. (26) reportaron, en miembros normoglicémicos de varias familias de raza blanca con DMNID, una prevalencia importante de hipercolesterolemia (32%), hipertriglicéridemia (20%) y de niveles bajos de HDL-C (33%) según criterios del Programa "Clínicas de Investigación en Lípidos" (23), sugiriendo además que este aumento en la prevalencia de dislipidemias entre los familiares de diabéticos pudiera ser consecuencia de los altos niveles de insulina (26). Este aumento en la prevalencia de dislipidemias fue evidente tanto en los sujetos obesos (69,4%) como en los no obesos (52,2%).

Los resultados obtenidos en el presente estudio revelan que también en la raza "criolla" (mezclada) de Venezuela los familiares en primer grado de pacientes con DMNID pueden presentar tempranamente, es decir, antes del desarrollo de estados de intolerancia a la glucosa y DMNID, alteraciones importantes en el metabolismo lipídico.

En este estudio se evidenció no sólo la presencia de Hipertriglicéridemia (28,5 %), Hipercolesterolemia (85,7 %) y de bajos niveles de HDL-C (85,7 %) en el grupo de FAM-DM estudiados, sino que se observó que estas alteraciones lipídicas correspondían, según el patrón obtenido en la electroforesis de lipoproteínas, a las hiperlipidemias IIa (30,7%) y IIb (61,5 %) de la clasificación de Frederickson.

De hecho, estas alteraciones en el perfil lipídico se corresponderían a los criterios establecidos para hiperlipidemia familiar combinada (8), pues se observaron elevaciones tanto del colesterol en sus distintas fracciones (LDL-C, VLDL-C) como de los TG en los familiares en primer grado estudiados.

Algunas de las alteraciones metabólicas observadas en los varones del grupo de FAM-DM estudiados han sido descritas en el Síndrome Metabólico o de Insulino-Resistencia (IR), entre éstas: niveles elevados de TG y VLDL-C, baja concentración del HDL-C, hiperinsulinemia, hipertensión diastólica y obesidad central.

El aumento de la insulina en todos los puntos de la PTGO en los FAM-DM al compararlos con los

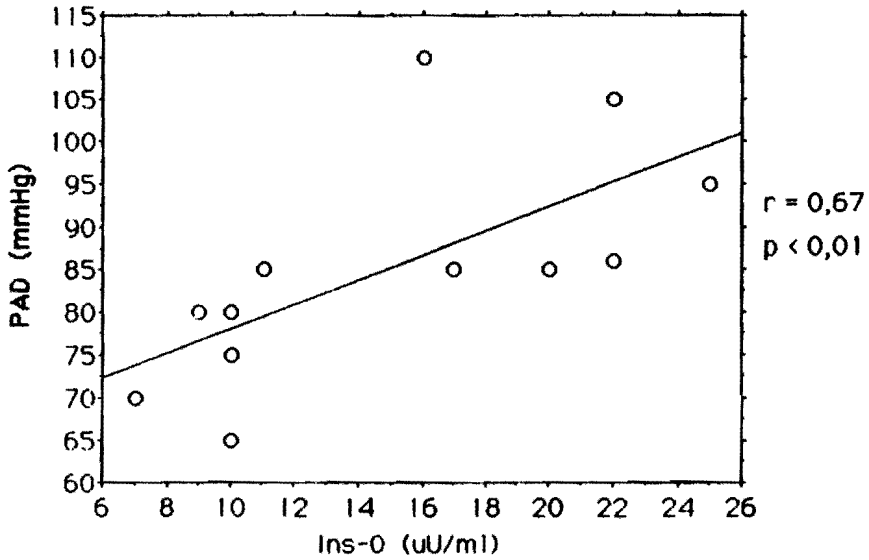


Fig. 5. Relación entre la Insulinemia basal (Ins-0) y los valores de presión arterial diastólica (PAD) en el grupo de familiares de diabéticos.

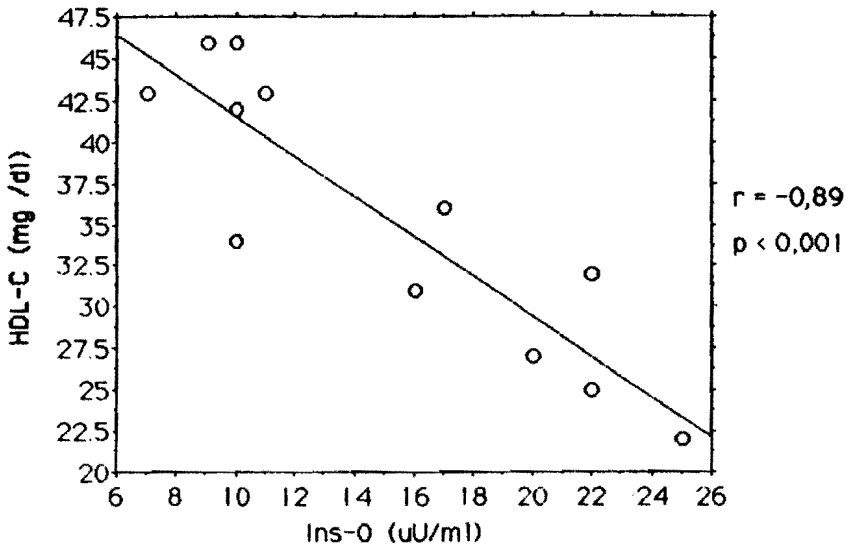


Fig. 6. Relación entre la Insulinemia basal (Ins-0) y la concentración de HDL-Colesterol (HDL-C) en el grupo de familiares de diabéticos.

controles aunque significativo ($p < 0,01$) no alcanzó los valores reportados en obesos en un estudio realizado previamente por Rincón y Col. (25), donde el 76% tenía antecedentes de diabetes mellitus; sin embargo, las alteraciones en el metabolismo lipídico (hiperlipidemias IIa, IIb y IV, y niveles bajos de HDL-C) fueron similares.

En el presente estudio, el análisis de regresión permitió establecer una asociación positiva y significativa entre la Insulinemia basal (Ins-0) y la PAD que coincide con lo reportado por Campos y col (5) en un estudio realizado en hipertensos esenciales con obesidad moderada.

Así mismo, se evidenció una relación inversa y significativa entre la Ins-0 y los niveles de HDL-C en los FAM-DM; y aunque no se observó una asociación entre hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia, descrita igualmente en estados de Insulino-Resistencia (28,32), sí se observó que el aumento de los TG y del VLDL-C se asoció positivamente con las cifras de PAD y PAS.

Se ha reportado que la presencia de hiperinsulinemia y de insulino-resistencia (IR) en familiares directos de pacientes con DMNID antecede el desarrollo de Intolerancia glucosada y diabetes (24,30). Puesto que al grupo de FAM-DM no se les practicó estudios de sensibilidad a la insulina (como el clamp insulina-glucosa) no fue posible demostrar directamente en ellos la presencia de IR. Sin embargo, algunos investigadores han reportado que la hiperinsulinemia en presencia de cifras

normales de glicemia constituye evidencia indirecta de IR (2, 22); por tanto, el hallazgo de índices Insulina/Glicemia (I/G) a los tiempos 0 y 120 min de la PTGO significativamente mayores en el grupo de FAM-DM, al compararlos con los controles, sugiere en los primeros una menor sensibilidad insulínica.

El modelo etiopatogénico de Insulino-Resistencia (IR) para el desarrollo de DMNID considera la participación conjunta de factores ambientales y la presencia de susceptibilidad genética para DMNID (29); esto mediante la intervención particular e interrelacionada de genes para IR, obesidad, patrón de grasa abdominal y de otros defectos genéticos específicos (19).

Khan y col (30) encontraron en la descendencia directa de pacientes con DMNID que la ganancia progresiva de peso los hacía más insulino-resistentes, al compararlos con individuos controles (sin historia familiar de DMNID) que también experimentaron aumento de peso. Existiría, por tanto, una interacción importante entre la predisposición genética para IR y la presencia de obesidad (producto a su vez de una combinación de factores genéticos y ambientales) que llevaría a una mayor IR.

En el presente estudio, las dislipidemias e hiperinsulinemia encontradas en los familiares normoglicémicos-obesos de pacientes con DMNID, aunque no dependen exclusivamente de sus antecedentes de diabetes, pues la obesidad ha sido también un factor contribuyen-

te, pueden atribuirse tanto a la predisposición genética para DMNID como a su estado de obesidad (que a su vez tendría bases ambiental y genética).

En poblaciones con alta prevalencia para DMNID, como los indios Pima en los EE.UU., y en los Mexicano-Americanos, se ha descrito una elevada predisposición para el desarrollo de obesidad y de IR antes de la aparición de DMNID (11, 21).

Se han propuesto varios factores que pudieran mediar a nivel molecular la asociación entre obesidad, IR y DMNID, entre estos Interleukina-1, Interferon-gamma y Factor de Necrosis Tumoral-alfa (FNT- α); este último en asociación con cambios en los patrones de fosforilación de múltiples proteínas (Proteínquinas A y C, MAP, etc.) y a nivel tanto de los transportadores de Glucosa (GLUT4) como de la tirosin-quinasa del receptor de insulina (15).

Se está considerando actualmente la posibilidad de mediación de varias alteraciones lipídicas asociadas en la inducción del FNT- α .

Los resultados de este estudio permiten concluir que los familiares directos de pacientes con DMNID pueden presentar tempranamente alteraciones en su perfil lipídico, tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y bajos niveles de HDL-Colesterol, este último en relación inversa con la hiperinsulinemia basal observada en estos sujetos.

Se ha encontrado en los FAM-DM una asociación directa del CCC tanto con la insulina basal como con

la PAD, que fue más evidente en aquellos individuos con obesidad central (sexo masculino), y que se asoció a una elevación en los niveles de TG y de VLDL- Colesterol. Estos hallazgos junto a una mayor relación Insulina/Glicemia para los tiempos 0 y 120 min. de la PTGO, sugieren una menor sensibilidad insulínica y posiblemente la presencia del Síndrome Metabólico en estos individuos, incluso antes del desarrollo de estados de Intolerancia a la Glucosa y/o Diabetes Mellitus.

Además, se corrobora lo sugerido por otros investigadores sobre la necesidad de evaluar no sólo el grado de tolerancia a la glucosa, sino el metabolismo lipídico en los familiares en primer grado de pacientes con DMNID.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo ha sido financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad del Zulia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Request for proposal: Studies on the genetics of NIDDM. Pamphlet, 1992.
- 2- BUHLER F.R., JULIUS S., REAVEN G.M.: A new dimension in hypertension: role of insulin resistance. *J Cardiovasc Pharmacol* 15(5):51-53, 1990.
- 3- CAMEJO G., CORTEZ M.M., LOPEZ C., MOSQUERA B.:

- Photometric measurement of lipoprotein-cholesterol after agarose electrophoresis: Comparison with simple spin ultracentrifugal analysis. *Clin Chim Acta* 111:239-245, 1981.
- 4- CAMEJO G., CARDONA R.: Lipoproteínas y Aterosclerosis. En *Aterosclerosis al día*. p. 63-74. Ed. Tribuna Médica Venezolana C.A. Caracas, 1987.
 - 5- CAMPOS G., COLINA J., RYDER E., FUENTES E. MORALES L.M., WILHELM I.: Hiperinsulinemia y alteraciones lipídicas en etapas tempranas de la hipertensión arterial esencial. *Invest Clin* 34(2):55-73, 1993.
 - 6- COLL E.: Aterosclerosis, Obesidad y Diabetes. En *Aterosclerosis al día*. p.171-183. Ed. Tribuna Médica Venezolana C.A. Caracas, 1987.
 - 7- GARCIA M.J., McNAMARA P.M., GORDON T., KANNEL W.B.: Morbidity and Mortality in Diabetes in Framingham population-sixteen years follow-up study. *Diabetes* 23:105-11, 1974.
 - 8- GRUNDY S.M., CHART A., BRUNZELL J.D.: Familial Combined Hyperlipidemia Workshop. *Arteriosclerosis* 7:203-207, 1987.
 - 9- HAFFNER S.M., STERN M., HAZUDA H., PUGH J.A., PATTERSON J.: Hyperinsulinemia in a population at high risk for Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 315:220- 224, 1986.
 - 10- HAFFNER S.M., STERN M., HAZUDA H., MITCHEL B., PATTERSON J.: Increased insulin concentrations in nondiabetic offspring of diabetic parents. *N Engl J Med* 319(20):1297-301, 1988.
 - 11- HAFFNER S.M., STERN M., MITCHEL B., HAZUDA H., PATTERSON J.: Incidence of type II diabetes in Mexican-Americans predicted by fasting insulin and glucose levels, obesity and body fat distribution. *Diabetes* 39:283-288, 1990.
 - 12- HAMMAN R.: Genetic and Environmental Determinants of Non- Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM). *Diab Metab Rev* 8(4):287-338, 1992.
 - 13- HARRIS M.I.: Hypercholesterolemia in diabetes and glucose intolerance in the U.S. population. *Diabetes Care* 14:366-74, 1991.
 - 14- HARRIS M.I., HADDEN W.C., KNOWLER W.C., BENNETT P.H.: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in US population aged 20-74. *Diabetes* 36:523-34, 1987.
 - 15- HOTAMISLIGIL G.S., SPIEGELMAN B.M.: Tumor necrosis factor : A key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 43: 1271-1278, 1994.
 - 16- HOWARD B.V.: Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 28: 613-623, 1987.
 - 17- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION: Trienal Report (1991-1994) and Directory 1994.
 - 18- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION: Bulletin Vol XXXV, No. 1, 1990.
 - 19- KAHN C.R.: Banting Lecture 1994: Insulin action, diabetogenes and the

- cause of type II diabetes. *Diabetes* 43:1066-84,1994.
- 20- KANNEL W.B., MCGREE D.L.: Diabetes and Cardiovascular disease: The Framingham Study. *JAMA* 241:2035-38, 1979.
- 21- KNOWLER W.C., PETTIT D.J., SAVAJE P.J., BENNETT P.: Diabetes in Pima Indians: contribution of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol.* 113:144-156, 1981.
- 22- LAWS A., STEFANICK M.L., REAVEN G.M.: Insulin Resistance and Hypertriglyceridemia in nondiabetic relatives of patients with Noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocr Metab* 69:343-347, 1989.
- 23- LUSIS A.: Genetic factors affecting blood lipoproteins: the candidate gene approach. *J Lipid Res* 29:397-424, 1988.
- 24- OSEI K., COTTRELL D.A., ORABELLA M.: Insulin sensitivity, glucose effectiveness and body fat distribution pattern in nondiabetic offspring of patients with NIDDM. *Diabetes Care* 14(10):890-896, 1991.
- 25- RINCON E., RYDER E., VALBUENA H., GARCIA-ZAMBRANO N., CAMPOS G., MORALES L.M., SEMPRUN-FEREIRA M., WILHELM I.: Alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad en adultos. *Invest Clin* 30(4):229-249, 1989.
- 26- SCHUMACHER M.C., MAXWELL T., WU L., HUNT S., WILLIAMS R., ELBEIN S.: Dyslipidemias among normoglycemic members of familial NIDDM pedigrees. *Diabetes Care* 15(10):1285-89,1992.
- 27- THE LIPID RESEARCH CLINICS PROGRAM: Population Studies Data Book. Vol 1. The Prevalence Study. NIH publ. No. 80-1527. Washington DC, Govt. Printing Office, 1980.
- 28- TOBEY T., GREENFIELD M., KRAMER F., REAVEN G.: Relationship between insulin resistance, insulin secretion, very low density lipoprotein kinetics and plasma triglyceride levels in normotriglyceridemic man. *Metabolism* 30:165-171, 1980.
- 29- VADHEIM C., ROTTER J.: Genetics of Diabetes Mellitus. In *International Textbook of Diabetes Mellitus*. p.31-98. Alberti R.A., DeFronzo H., eds. Johns Wiley & Sons Ltd, 1992.
- 30- WARRAM J.H., MARTIN B.C., KROLEWSKI A.S. SOELDNER J.S., KHAN C.R.: Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 113:909-15, 1990.
- 31- WILSON P., KANNEL W.B., ANDERSON J.: Lipids, glucose intolerance and vascular disease: The Framingham Study. *Atherosclerosis* 13:111-117, 1985.
- 32- ZAVARONI I., DALL'AGLIO O., BRUSCHI F., BONORA E., PEZZAROSSA A. BUTTURINI U.: Evidence for an independent relationship between plasma insulin and concentration of HDL-Cholesterol and Triglyceride. *Atherosclerosis* 55:259-66, 1985.