

Trabajos originales

Instituto Nacional de Endocrinología

DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS EN PACIENTES CON TOLERANCIA A LA GLUCOSA ALTERADA. SEGUIMIENTO DE 18 AÑOS

Dr. Pedro Perich Amador,¹ Dr. Roberto M. González Suárez,² Dr. Eduardo Valdés Ramos³
y Lic. María Celeste Arranz Calzado ⁴

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo en 84 pacientes con diagnóstico de "tolerancia a la glucosa alterada" (TGA), desde hace 18 años, para conocer la prevalencia de diabetes mellitus (DM) e identificar factores clínicos o metabólicos que pudieran estar asociados a la evolución desfavorable de esta afección. Se encontró que de los 114 sujetos con TGA que componían el grupo inicial, 25 (22 %) habían fallecido. Se revisaron sus características iniciales y se halló que tenían un promedio de 10 años de edad más que los no fallecidos y frecuencia significativamente mayor de signos electrocardiográficos de cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y hábito de fumar. En los 84 sujetos en los que se estudió la evolución metabólica, más de la mitad (53,6 %) evolucionó a la DM, el 23,8 % se mantuvo con TGA y el 22,6 % restante, presentó tolerancia a la glucosa normal. No hubo relación entre las características clínicas en el estudio inicial y el tipo de evolución. Los sujetos que tenían al inicio "trastornos de la regulación de la glucemia en ayunas" (cifras $\geq 6,1$ mmol/L), 18 años después presentaron mayor frecuencia de diabetes manifiesta que el resto, diferencia no significativa estadísticamente. Se concluyó que la TGA es un factor de riesgo importante para la DM2, y los trastornos de la regulación de la glucemia en ayunas, un estado avanzado de esta situación de riesgo por lo que se necesitan indicadores clínicos y metabólicos, asociados a la evolución desfavorable, que permitan establecer precozmente el nivel de riesgo de los sujetos con TGA.

DeCS: DIABETES MELLITUS NO INSULINO-DEPENDIENTE; INTOLERANCIA A LA GLUCOSA; TEST DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA; FACTORES DE RIESGO; RESISTENCIA A LA INSULINA.

¹ Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor Asistente.

² Doctor en Ciencias Médicas. Investigador Titular.

³ Especialista de I Grado en Endocrinología.

⁴ Licenciada en Bioquímica. Investigadora Auxiliar.

El grupo de expertos de la OMS sobre diabetes mellitus, en su informe de 1980, definió una categoría denominada tolerancia a la glucosa alterada (TGA) como un estado metabólico intermedio entre la homeostasis normal de la glucosa y la DM y que constituye una situación de riesgo de esta enfermedad y de las cardiovasculares.¹ La actual clasificación² acepta un nuevo estado clínico denominado glucemia en ayunas alterada (GAA) para aquellas personas que presenten, en esas condiciones, cifras entre 6,1 y 6,9 mmol/L y que constituyen, junto con la TGA, un trastorno de la regulación de la glucemia (TRG) y también un factor de riesgo para el desarrollo de la DM.

La prevalencia de la TGA tiende a ser similar a la de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e igualmente se incrementa con la edad;^{3,4} en la población adulta de EE.UU. entre 1976 y 1980, fue estimada en un 11,2%.^{4,5} En nuestro medio, estudios realizados en esta institución, en un área de salud, permitieron hallar una prevalencia de alrededor del 10% (Hernández M, Díaz O[tutor]. Prevalencia de la diabetes mellitus y la TGA en un área de salud. Tesis para optar por el título de Especialista de I Grado en Endocrinología. Ciudad de La Habana: Instituto Nacional de Endocrinología; 1998).

No todos los casos de TGA evolucionan hasta la DM ni lo hacen en el mismo tiempo. Se ha reportado que del 1 al 5% de los sujetos con TGA desarrollan DM2 cada año y que muchos pueden presentar PTG-O normales en estudios posteriores.⁴

La secuencia de cambios que van de la TGA a la DM está bien establecida, pero no se conocen los factores que determinan la velocidad con que estos fenómenos progresan en los distintos sujetos.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expresado, la alta prevalencia de TGA, su condición de factor de riesgo para el

desarrollo de la DM2 y de la aparición de complicaciones cardiovasculares, creemos justificado estudiar un grupo de pacientes con TGA diagnosticada en el Centro de Atención al Diabético (CAD) hace 18 años, para obtener información acerca de cuáles de los factores clínicos y metabólicos detectados en el estudio inicial se asocian a una evolución desfavorable. Así se pudieran definir criterios predictivos que permitieran establecer un diagnóstico precoz y adoptar medidas para prevenir o retrasar su evolución a DM2, mejorar las alteraciones metabólicas asociadas y prevenir la aparición de enfermedades cardiovasculares. En este reporte nos ocuparemos en especial del efecto de los factores clínicos y del grado de deterioro de la regulación de la glucemia sobre el desarrollo a largo plazo de la diabetes mellitus manifiesta.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo donde se reevaluaron 84 pacientes con TGA, diagnosticada hace 18 años en el Centro de Atención al Diabético (CAD), del Instituto Nacional de Endocrinología. Se habían registrado 201 pacientes con esa afección en el período 1981-1983, todos fueron citados por medio de telegramas, pero solo se pudieron localizar 114. De ellos, 25 habían fallecido, 5 no cooperaron y los 84 restantes constituyen el grupo de estudio.

En el estudio inicial se exploraron las variables siguientes: edad, sexo, antecedentes familiares de diabetes, hábito de fumar, niveles de colesterol, triglicéridos, HDL colesterol, LDL colesterol, tensión arterial sistólica y diastólica, signos electrocardiográficos de cardiopatía isquémica, así como los cambios de la

glucemia e insulinemia durante una PTG oral, según los métodos y la tecnología analítica reportada en publicaciones anteriores.⁶⁻⁸

La prueba de tolerancia a la glucosa oral se realizó después de 12 h de ayunas, para lo cual se les administraron, a cada paciente, 75 g de glucosa en un volumen de 100mL de agua por vía oral. Se obtuvieron muestras de sangre para las determinaciones analíticas antes de administrar el estímulo y a los 30, 60, 120 y 180 min después del mismo.

Se determinó la concentración de glucosa e insulina en cada muestra, según los métodos de glucosa-oxidasa y radioinmunoanálisis en uso en la institución.^{6,7} A todos se les determinó colesterol,⁸ triglicéridos⁹ y HDL-colesterol en ayunas.¹⁰ El LDL-colesterol se calculó por la ecuación de Friedewal:¹¹

$$\text{LDL-colesterol} = \text{colesterol total} - (\text{HDL-colesterol} + \text{triglicéridos} / 5)$$

Se consideraron como valores elevados los siguientes: colesterol total > 5,20 mmol/L, triglicéridos > 2,3mmol/L, HDL-colesterol > 4,16mmol/L y LDL-colesterol > 3,88mmol/L, de acuerdo con los valores en uso en el Instituto Nacional de Endocrinología.

Se emplearon como indicadores de las alteraciones de la tolerancia a la glucosa, la glucemia en ayunas, a los 120 min, y el área total de glucosa bajo la curva. Como indicadores de la respuesta insulínica se emplearon la insulinemia en ayunas (I0), el índice insulínico inicial (II 0-30) y a los 180 min (II 0-180), índice de resistencia a la insulina por el modelo HOMA de Mathews¹² ($\text{insulina} \times \text{glucosa} / 22,5$) e índice de la actividad secretora de la célula Beta (BETA=20 \times $\text{insulina} / \text{glucosa} - 3,5$) del mismo modelo, calculados e interpretados como se ha descrito previamente.^{13,14} Se utilizaron los valores de glucemia > de 6,0 en ayunas, > de 10,0 a las 2 h y un área total de glucosa > de 1 800, como parámetros

glucémicos de riesgo para la evolución de TGA a DM2. Se siguieron los criterios diagnósticos de diabetes del grupo de expertos de la OMS.²

Se consideraron hipertensos todos los pacientes con cifras de TA máxima > 130 mmHg y/o mínima > de 85. El electrocardiograma se evaluó de acuerdo con el código de Minnesota,¹⁵ y se consideraron signos electrocardiográficos de cardiopatía isquémica los patrones de “posible CI” (1,3; 4,3 y 5,3), “probable CI” (1,2; 4,2 y 5,2) y CI definitiva (!,1; 4, 1; 5,1 y 7,1).

El criterio de obesidad estuvo dado por un índice de masa corporal (IMC) > 30 y se determinó dividiendo el peso corporal (kg) entre la talla (m²).¹⁶ Se consideró sobrepeso todo paciente con un IMC entre 25 y 29,9.

Se calculó el riesgo de evolución desfavorable asociado a las diversas condiciones clínicas estudiadas y al grado de deterioro de la tolerancia a la glucosa mediante un modelo de casos y controles en el cual los casos fueron los sujetos que evolucionaron hacia la diabetes y los controles, el resto del grupo.

Las poblaciones se compararon por el método de Mann Whitney;¹⁷ la frecuencia de casos se analizó por el método de Chi cuadrado; el análisis bivariado y el cálculo del riesgo relativo se realizaron mediante tablas 2 \times 2, según los procedimientos establecidos para los estudios de cohorte y el paquete estadístico SPSS.

RESULTADOS

La comparación de las características clínicas y metabólicas recogidas en la evaluación inicial de los sujetos del grupo de estudio con las del grupo de los fallecidos muestra predominio del sexo femenino en ambos y edad superior en el segundo grupo

(tabla 1) y en la figura se presenta la frecuencia de algunos factores de riesgo cardiovascular examinados en ambos grupos. Al inicio del estudio, el grupo de los que posteriormente fallecieron eran 10 años mayores como promedio ($p < 0,05$), tenían mayor frecuencia de signos electrocardiográficos de isquemia (44 y 11 %, respectivamente, $p < 0,05$) y mayor frecuencia de HTA, hipercolesterolemia y habito de fumar ($p < 0,05$) que los sujetos del grupo objeto de este estudio. Los parámetros metabólicos asociados a la tolerancia a la glucosa y a la secreción y sensibilidad a la insulina fueron similares en ambos grupos (tabla 2).

El 53,6 % del grupo estudiado evolucionó hacia la DM; el 23,8 % mantuvo su intolerancia a la glucosa y el 22,6 % presenta actualmente una tolerancia a la glucosa normal, no se encontraron diferencias en cuanto a las características clínicas encontradas

TABLA 1. Parámetros clínicos en el examen inicial en los sujetos con previa tolerancia a la glucosa alterada

| Parámetros clínicos | Grupo estudiado | Fallecidos |
|-------------------------------------|-----------------|-------------------|
| n | 84 | 25 |
| Sexo (F/M) | 65 (77,23 %) | 16,9 (64,36 %) |
| Edad (años)* | 48,7 (5,36) | 58,5 (12,9) |
| Índice de masa corporal | 29,7 (5,36) | 29,2 (6,46) |
| Antecedentes familiares de diabetes | 64 (76,2 %) | 19 (76,0 %) |
| Hábito de fumar* | 23 (27,4 %) | 15 (60,0 %) |
| Tensión arterial máxima (mmHg) | 137 (27) | 147 (25) |
| Tensión arterial mínima (mmHg) | 87 (27) | 90 (15) |

Media y desviación estándar de la edad.

* $p < 0,05$.

en el estudio inicial entre los sujetos de los 3 grupos (tabla 3).

El estudio del valor predictivo de mala evolución de algunos parámetros clínicos así como de los indicadores del deterioro de la tolerancia a la glucosa, obtenidos en el estudio inicial, fueron definidos como: glucemia en ayunas mayor de 6 mmol/L o glucemia a la segunda hora de la PTG mayor de 10 mmol/L o el área total de glucosa durante la prueba mayor de 1 700 mmol/ 180 min (tabla 4).

TABLA 2. Indicadores de la tolerancia a la glucosa y de la respuesta insulínica durante la PTG en sujetos con tolerancia a la glucosa alterada

| Indicadores | Grupo estudiado | Fallecidos |
|---|-----------------|----------------|
| n | 84 | 25 |
| Glucemia (t = 0) | 5,48 (0,78) | 5,28 (1,13) |
| Glucemia (t = 120 min) | 9,30 (1,11) | 9,42 (1,42) |
| Área total de glucosa | 1 568 (173) | 1 584 (289) |
| Insulinemia (t=0) | 137 (121) | 108 (101) |
| Área total de insulina | 113 (99) | 81 (78) |
| II (0-180) | 70 (74) | 52 (54) |
| II (0-30) | 75 (103) | 62 (110) |
| Índice de resistencia a la insulina (HOMA) | 4,46 (3,51) | 3,52 (3,41) |
| Índice de la actividad secretora de la célula BETA (HOMA) | 208 (211) | 164 (251) |

⁽¹⁾Media y desviación estándar de los indicadores de tolerancia a la glucosa, mediana y rango intercuartiles de los indicadores de respuesta insulínica.

La frecuencia de mala evolución era elevada en estos sujetos, pero el riesgo asociado a los factores clínicos o metabólicos estudiados no fue estadísticamente significativo en ninguno de ellos.

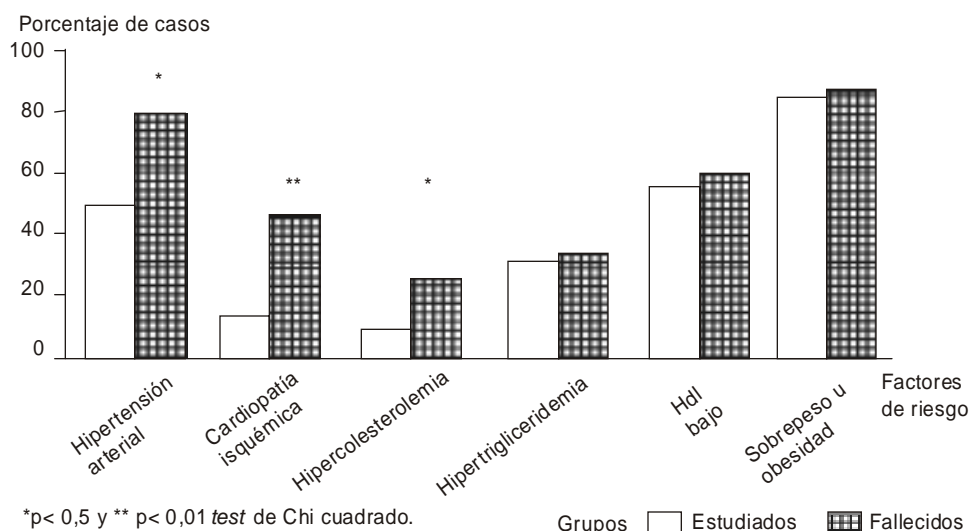


FIG. Frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en el estudio inicial.

*p < 0,5 y ** p < 0,01 test de Chi cuadrado.

TABLA 3. Características generales de los sujetos con tolerancia a la glucosa alterada en el estudio inicial en relación con su estado actual

| Características generales | Tolerancia a la glucosa normal | Tolerancia a la glucosa alterada | Diabetes |
|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| n | 19 (22,6 %) | 20 (23,8 %) | 45 (53,6 %) |
| Edad* | 46,8 (13,6) | 50,5 (12,1) | 48,9 (8,4) |
| Sexo(F/M) | 17/2 (80/20 %) | 16/4 (39,5/0,5 %) | 32/13 (71,1/28,9) |
| Índice de masa corporal | 29,5 (5,8) | 31,2 (5,3) | 29,2 (5,2) |
| Antecedentes de diabetes mellitus | | | |
| · Maternos | 8 (31,6 %) | 7 (35 %) | 14 (31,1 %) |
| · Paternos | 8 (42,1 %) | 3 (35 %) | 7 (15,6 %) |
| · Ambos | 4 (5,3 %) | 3 (15 %) | 8 (6,7 %) |
| Hábito de fumar* | 4 (21,1 %) | 6 (30,0 %) | 18 (28,9 %) |
| Tiempo desde el estudio inicial | 16,9 (1,05) | 17,1 (,83) | 16,9 (0,90) |

* En el momento del estudio inicial.

TABLA 4. Factores clínicos y metabólicos detectados en el estudio inicial como posibles factores de riesgo hacia la diabetes mellitus en los sujetos con tolerancia a la glucosa alterada

| Factores de riesgo | Casos detectados | Casos con mala evolución | Riesgo relativo* |
|--|------------------|--------------------------|------------------|
| Edad (> 60 años) | 12 | 5 (41,7) | 0,62 (.21-1,79) |
| Sexo (Masculino) | 19 | 13 (66,4) | 1,88 (.79-4,47) |
| Sobrepeso u obesidad | 72 | 37 (51,4) | 0,92 (.77-1,09) |
| Hábito de fumar | 23 | 13 (56,5) | 1,18 (.56-2,8) |
| Antecedentes familiares de diabetes mellitus | 50 | 25 (50,0) | 0,87 (.61-1,23) |
| Hipertensión arterial | 43 | 17 (39,5) | 0,57 (.37-.88) |
| Hipercolesterolemia | 80 | 41 (50,0) | 0,87 (.23-3,24) |
| Hipertrigliceridemia | 31 | 17 (54,8) | 1,06 (.60-1,85) |
| HDLcol bajo (< ,9mm/L) | 47 | 27 (54,8) | 1,17 (.79-1,72) |
| LDLcol elevado | 21 | 9 (42,9) | 0,66 (.31-1,88) |
| Glucemia inicial 6,1 o más | 14 | 9 (64,3) | 1,91 (.73-5,01) |
| Glucemia a los 120min 10 mmol/L o más | 24 | 14 (58,3) | 1,59 (.61-2,42) |
| Área total de glucosa | | | |
| 1 700 mmol ² /180 min | 17 | 11 (64,7) | 1,22 (.65-3,91) |
| Población total | 84 | 45 (55,6) | 1,00 |

*Entre paréntesis, rango para el 95 % de confianza.

DISCUSIÓN

Inicialmente se compararon los pacientes vivos y los fallecidos en cuanto a parámetros clínicos, metabólicos y factores de riesgo cardiovasculares presentes en el estudio inicial, para determinar si existía algún factor, asociado sistemáticamente a la diabetes mellitus, que pudiera ser la causa del fallecimiento. Los resultados muestran que la mortalidad estaba asociada a la edad y a la presencia de factores de riesgo coronarios y no a la gravedad de la intolerancia a la glucosa.

La similitud entre los índices glucémicos e insulinémicos en los 2 grupos hace pensar que el grado de intolerancia a los carbohidratos al inicio del estudio era semejante y las diferencias, significativas con respecto a la edad, a la presencia de signos electrocardiográficos de cardiopatía isquémica y de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la misma (hipercolesterolemia, hábito de fumar y HTA), en el estudio inicial de los pacientes que fallecieron posteriormente, y que se encontraban significativamente elevados con respecto al otro grupo de pacientes. Todo lo anterior sugiere que la causa de muerte no estuvo relacionada directamente con la DM y no hay razones para suponer que la evolución hacia la diabetes haya sido diferente a la del grupo estudiado, aunque nuestros resultados no nos permiten confirmar o negar esta conjetura.

De todos modos, las complicaciones cardiovasculares pueden aparecer en las personas con DM2, con mayor frecuencia que en la población normal, aun en sus etapas iniciales.^{18,19} Se conoce que la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo, componentes del síndrome metabólico de la DM, pueden preceder clínicamente a la cardiopatía isquémica y que constituyen factores de riesgo indepen-

dientes de la hipercolesterolemia y de la hipertensión.^{20,21} Esta cuestión será abordada en un estudio complementario actualmente en curso, en el que se examinará el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares en estos pacientes con TGA.

Más de la mitad de los casos evolucionó hacia la diabetes manifiesta mientras que los restantes se mantuvieron en la misma condición o regresaron a un nivel de tolerancia normal. La tasa anual de incidencia de DM2 en este grupo fue del 3 %, aunque este indicador está sesgado por la considerable pérdida de casos durante el seguimiento. No obstante, estos valores se encuentran en el rango de evolución hacia la diabetes reportado en otros estudios prospectivos. En una recopilación publicada por *Alberti*,²² que incluye 10 estudios de seguimiento de 1 a 10 años de duración, la progresión hacia la diabetes ocurrió entre el 2 y el 14 % de los sujetos del grupo estudiado anualmente (mediana 3,5 %) y el porcentaje de casos en los que se normalizó la tolerancia a la glucosa oscilaba alrededor de una mediana de 37,5 %.

El 64,3 % de los sujetos cuyos valores de glucemia en ayunas se hallaban en niveles superiores a los 6 mmol/L evolucionó hacia la DM, lo que apoya el nuevo criterio de la OMS de considerar a este grupo de sujetos con glucemia en ayunas alterada como un grupo especial de riesgo de diabetes.²³ Es de esperar que en un estudio con un tamaño de muestra mayor, la diferencia entre estos valores y los del resto del grupo sea estadísticamente significativa.

Las características clínicas iniciales (grado de sobrepeso u obesidad, dislipidemia y otros factores de riesgo coronario) no tuvieron valor predictivo en lo que respecta a la evolución hacia la diabetes. Todo lo cual indica que son

múltiples y poco conocidos los factores que determinan la progresión de una situación a la otra.

La existencia de casos con tolerancia a la glucosa normal indica que durante la evolución de este trastorno existe un largo período en el cual ocurren fluctuaciones en el grado de tolerancia a la glucosa que van desde la normalidad hasta la DM2, aunque continúa la progresión de los trastornos metabólicos antes descritos que llevan a la hipertensión arterial y a la cardiopatía isquémica. De ahí que en el tratamiento de estos casos durante la diabetes inicial no baste con el examen de la tolerancia a la glucosa y sea imprescindible evaluar los otros componentes del síndrome meta-

bólico, en particular los trastornos de la secreción y de la sensibilidad a la insulina, aspecto que se abordará en un próximo trabajo.

Se concluye que el síndrome de tolerancia a la glucosa alterada es un importante factor de riesgo para la DM2 y que los trastornos de la regulación de la glucemia en ayunas constituyen un estado avanzado de esta situación de riesgo. Es necesario desarrollar indicadores clínicos y metabólicos asociados a la evolución desfavorable que permitan establecer precozmente el nivel de riesgo de los sujetos con TGA y monitorear evolutivamente la progresión del síndrome metabólico hasta la manifestación de la diabetes.

SUMMARY

A prospective study was conducted among 84 patients that were diagnosed "impaired glucose tolerance" (IGT) 18 years ago in order to know the prevalence of diabetes mellitus (DM) and to identify clinical or metabolic factors that may be associated to an unfavorable evolution of this affection. It was found that of the 114 subjects with IGT that were part of the initial group, 25 (22 %) had died. Their clinical characteristics were reviewed and it was found that they had an average of 10 years of age more than those who had not died and a significantly higher frequency of electrocardiographic signs of ischaemic heart disease, arterial hypertension, hypercholesterolemia and smoking habit. In the 84 individuals among whom the metabolic evolution was studied, more than half (53.6 %) evolved to DM, 23.8 % maintained with IGT and the other 22.6 % had normal glucose tolerance. There was no relationship between the clinical characteristics in the initial study and the type of evolution. Those subjects that at the beginning had disorders of glycaemia regulation during fasting (figures ≥ 6.1 mmol/L) presented a higher frequency of manifest diabetes than the rest 18 years later, a difference that is not statistically significant. It was concluded that the impaired glucose tolerance is an important risk factor for type 2 diabetes mellitus and that the disorders of glycaemia regulation during fasting are an advance stage of this risk situation. Therefore, clinical and metabolic indicators associated with the unfavorable evolution are needed to establish early the risk level of the individuals with IGT.

Subject headings: NON-INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS; HYPERGLYCAEMIA; ENDOCRINE DIAGNOSIS TECHNIQUE; GLUCOSE INTOLERANCE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Comité de expertos de la OMS. Diabetes Sacarina. Ginebra:OMS,1980 (Serie de Informes Técnicos No. 646.)
2. World Health Organization. Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva:OMS; 1999. (WHO/NCD/NCS/99.2.)
3. Reaven GM. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
4. Susan J, Kenay Ronal EA, Linda S. Prevalence and incidence of non-insulin dependent diabetes. En: *Diabetes in American*. 2a ed. New York: National Institutes of Health; 1995. p. 47-67.
5. Harris MI, Halden WC, Knoweler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in the U.S. population aged 20-74 yr. *Diabetes* 1987;36:523-34.
6. Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Clin Biochem* 1996;24-7
7. Halles CNP, Randle C. Immunoassay of insulin with antibody precipitate. *Biochem J* 1963;88:137.
8. Alloin CC, Poon LSY, Chan CSG. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974;20:470-5.
9. Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. *Clin Chem* 1973;19:475-82.
10. Lopes-Virela M, Stone MF, Ellis S. Cholesterol determinations in high-density lipoproteins. Separated by three different methods. *Clin Chem* 1997;23:882-5.
11. Friedewald WT, Levy IR, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of Low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-509.
12. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Nailor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and Beta Cell Function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
13. González-Suárez RM, Arranz C. Evaluación de la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina por medio de la prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral. Estudio en sujetos con tolerancia a la glucosa normal. *Rev Cubana Endocrinol* 2000; 11: 23-30.
14. González-Suárez RM, Arranz C. Evaluación de la secreción de insulina y la sensibilidad en la diabetes inicial. *Rev Cubana Endocrinol* 2000;11:69-70.
15. Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular survey methods. Geneva: World Health Organization,1968;6:24-7.
16. Benuke AR. New concepts in height relationships in obesity. Cap.3. Philadelphia: Ed. M.L WILSON,CAP 3, DENIS CO. P. 25.FALTA EL AÑO
17. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. Cap 2. Assessing significance in a fourfold table. New York: Jhon Willey; 1973:14.
18. Hanefeld M. Intervention of multiple coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes: The Diabetes Intervention Study. *Atherosclerosis IX: Proceedings of the Ninth International Symposium on Atherosclerosis*. En: Stein O, Eiseember S, Stein Y. Tel Aviv: Israel RL Creative Communications, 1992:140-6.
19. Ohlson LO, Larsson B, Bjortorp P, Eriksson H, Svardsudd K, Welin L, et al. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: thirteen and one-half years of follow-up of the participants in a study of Swedish men born in 1913. *Diabetologia* 1998;31:798-805.
20. Licea MA. Hiperinsulinismo como factor de riesgo cardiovascular. *Rev Cubana Endocrinol* 1998;9:40-6.
21. American Diabetes Association. Consensus development conference on Insulin Resistance. *Diabetes Care* 1998;21:310-4.
22. Alberti KGMM. The clinical implications of impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 1996;13:927-37.
23. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1999;48:2197-203.

Recibido:11 de marzo de 2002. Aprobado: 20 de junio de 2002.

Dr. *Pedro Perich Amador*. Instituto Nacional de Endocrinología. Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10400.