

# Glicemia en ayuno alterada es el factor de riesgo más sensible de enfermedad aterosclerótica coronaria en pacientes colombianos con angina pectoris\*

Altered fasting glycemia is the most sensitive risk factor of coronary atherosclerotic disease in Colombian patients with angina pectoris\*

FABIÁN RAMÍREZ, RONALD GARCÍA, FEDERICO SILVA, PATRICIO LÓPEZ-JARAMILLO, CRISTINA VILLA-ROEL • FLORIDABLANCA, SANTANDER

## Resumen

**Antecedentes.** La presencia de diabetes mellitus tipo II (DM2) está asociada a un incremento del riesgo de presentar enfermedad coronaria de dos a cuatro veces con respecto a sujetos no diabéticos. Recientemente la Asociación Americana de Diabetes definió la DM2 con una glicemia  $\geq 126$  mg/dl debido al alto riesgo de presentar microvasculopatía en estos niveles. Sin embargo, los niveles de glicemia en ayunas alterada ( $\geq 100$  mg/dl y  $< 126$  mg/dl) han estado asociados a un riesgo aumentado de mortalidad y morbilidad por enfermedad cardiovascular. El presente estudio evalúa la relación entre la glicemia en ayunas alterada y la presencia de enfermedad aterosclerótica coronaria establecida por angiografía coronaria.

**Métodos.** Estudio de casos y controles que incluyen pacientes que ingresan al servicio de hemodinamia para la realización de angiografía coronaria electiva para el estudio de dolor torácico. Se consideró enfermedad coronaria a los pacientes con  $\geq 30\%$  de oclusión en una coronaria principal o  $\geq 50\%$  de oclusión en una coronaria secundaria. A todos los pacientes se les tomó historia clínica completa, medidas antropométricas y muestras sanguíneas en ayunas para determinaciones bioquímicas.

**Resultados.** Se incluyeron 141 pacientes, 64 casos y 77 controles, 69 mujeres (48.9%) y 72 hombres (51.1%). Los casos fueron más viejos (64.1 años  $\pm$  8.6 vs 58.5 años  $\pm$  10.4,  $p=0.0016$ ), presentaron una mayor presión arterial sistólica (130.5 mmHg  $\pm$  20.9 vs 130.0 mmHg  $\pm$  18.4,  $p=0.0283$ ), mayor perímetro abdominal (91.5 cm  $\pm$  10.7 vs. 86.2 cm  $\pm$  12.9,  $p=0.005$ ) y relación cintura cadera (0.94  $\pm$  0.122 vs. 0.91  $\pm$  0.142,  $p=0.016$ ). La glicemia en ayunas fue mayor en los casos (112.0 mg/dl  $\pm$  38.35 vs. 96.0 mg/dl  $\pm$  25.0,  $p=0.0003$ ). En el modelo de regresión logística una glicemia mayor a 100 mg/dl fue el único factor de riesgo que de manera independiente se asoció a enfermedad coronaria.

**Conclusión.** En la población colombiana la glicemia en ayunas alterada ( $> 100$  mg/dl) es el factor de riesgo más sensible que se asocia con enfermedad arterial coronaria, independiente de la presencia de otros factores de riesgo en individuos con angina estable de pecho. (*Acta Med Colomb* 2004; 29: 302-311)

**Palabras clave.** Glicemia en ayuno alterada, diabetes mellitus, enfermedad aterosclerótica, enfermedad coronaria.

## Abstract

**Background.** The presence of DM2 is associated to two to four times higher risk of having coronary disease compared to non diabetic subjects. The American Diabetes Association recently defined DM2 with glycemia of More than 126 mg/dl due to the high risk of micro-vasculopathies at

\* Ganador del premio al "Mejor Trabajo de Investigación Clínica" otorgado durante el XVIII Congreso Colombiano de Medicina Interna, octubre de 2004, Bogotá, D.C.

Dr. Fabián Ramírez Rubio: Coordinador Diseño y Desarrollo de Proyectos; Dr. Ronald García: Coordinador Fisiología Autonómica; Dr. Federico Silva: Neurólogo Clínico, Candidato a Maestría de Epidemiología; Dr. Patricio López-Jaramillo: Director Instituto de Investigaciones Fundación Cardiovascular de Colombia; Dra. Cristina Villa-Roel: Coordinadora Investigación en Pediatría.

Instituto de Investigaciones Fundación Cardiovascular de Colombia, Bucaramanga, Santander.

Correspondencia al Dr. Patricio López-Jaramillo MD. PhD. Director Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia. Calle 155 A No. 23-58. Tel: 6399292 ext. 331, 308, Fax: 57 7 6392744, Floridablanca, Santander (Colombia)

E-mail: jplopezj@fcv.org

Recibido: 31/08/04. Aceptado: 29/09/04

those levels. However, impaired fasting glycemia levels (more than 100 mg/dl and less than 126mg/dl) have been associated to an increased risk of mortality and morbidity due to cardiovascular disease. This study assesses the relationship between impaired fasting glycemia and the presence of atherosclerotic coronary disease established by coronary angiography.

**Methods.** Case and control study including patients that enter the Homodynamic service for elective coronary angiography for chest pain study. The patients that had  $\geq 30\%$  occlusion of a main coronary artery or  $\geq 50\%$  occlusion of a secondary coronary artery. All patients had a complete clinical history taken, anthropometric measurements and fasting blood samples for biochemical determinations.

**Results.** 141 patients, 64 cases and 77 controls were included, 69 women (48.9%) and 72 men (51.1%). The older patients (64.1 years more or less 8.6 vs. 58.5 years more or less 10.4,  $p=0.0016$ ), presented higher systolic arterial blood pressure (130.5 mmHg more or less 20-99 vs. 130.0 mmHg more or less 18.45,  $p=0.0283$ ), more abdominal perimeter (91.5 cm more or less 10-7 vs. 86.27 cm more or less 12.93,  $p=0.0005$ ) and waist-hip relationship (0.94 more or less 0.122 vs. 0.91 more or less 0.142,  $p=0.016$ ). Fasting glycemia was higher in the cases (112.0 mg/dl more or less 38.35 vs. 96.0 mg/dl more or less 25.01,  $p=0.0003$ ). The logistic regression model glycemia higher than 100 mg/dl was the only risk factor that was independently associated to coronary disease. (*Acta Med Colomb 2004; 29: 302-311*)

**Key words.** *Altered fasting glycemia, diabetes mellitus, atherosclerotic disease, coronary heart disease.*

## Introducción

Durante los últimos años la prevalencia mundial de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha incrementado dramáticamente, impactando la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Se estima que más de 171 millones de personas padecen la enfermedad (2.8% de la población mundial) y se proyecta que se incrementará a 366 millones (6.5 %) en el 2030, de los cuales 298 millones vivirán en países en vías de desarrollo (1,2). Actualmente en América Latina la prevalencia de DM2 se encuentra entre 1.2% y 8%, y se espera que se eleve en un 38% en los próximos diez años (3), con un mayor nivel en las zonas urbanas.

La presencia de DM2 está asociada con un aumento de dos a cuatro veces en el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria (4). Además los pacientes diabéticos que presentan angina inestable tienen más riesgo de desarrollar infarto agudo del miocardio (IAM) y los pacientes diabéticos con IAM tienen más riesgo de muerte que los pacientes no diabéticos (5); así, los pacientes diabéticos con enfermedad arterial coronaria (EAC) presentan una mortalidad de 45% en siete años y 75% en diez años (6) y aproximadamente el 50% de los pacientes diabéticos que presentan un IAM mueren en los siguientes cinco años (7). Adicionalmente, los sujetos con DM2 tienen un riesgo incrementado de presentar eventos cerebrovasculares (de 1.5 a 3 veces) (8), y una mayor recurrencia y mortalidad por esta causa (9,10). La incidencia y severidad de la enfermedad arterial periférica también está aumentada de dos a cuatro veces en pacientes diabéticos (11).

El actual criterio para el diagnóstico de DM2 establecido por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) es una glicemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl, el cual fue determinado con base en el aumento observado del riesgo de presentar complicaciones microvasculares oftálmicas y

renales con valores superiores a este límite (12,13). Sin embargo, no fue considerada la prevalencia de complicaciones macrovasculares como enfermedad coronaria isquémica, ni el valor predictivo de riesgo cardiovascular a largo plazo.

Varios trabajos evidencian que pacientes con glicemia en ayunas alterada ( $\geq 100$  mg/dl -  $< 126$  mg/dl), tienen un riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad cardiovascular (14-19). En Colombia recientemente se reportó la existencia de una fuerte asociación entre la presencia de factores de riesgo cardiovascular y una alterada glicemia en ayunas, siendo aún mayor esta asociación con la presencia de glucosa plasmática anormal luego de un test de sobrecarga de glucosa (20). Esta asociación ha sido explicada por la predisposición que tienen estos sujetos de presentar posteriormente DM2, condición que está directamente relacionada con el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) (21). Sin embargo, la hiperglicemia *per se* puede estar implicada en el desarrollo de aterosclerosis debido a cambios metabólicos y estructurales a nivel endotelial y que a largo plazo resultan en alteraciones irreversibles, un punto de "no retorno", que conlleva a las complicaciones cardiovasculares propias de la diabetes (22).

Estudios experimentales sugieren que la hiperglicemia reduce la actividad del óxido nítrico (NO) derivado del endotelio a nivel vascular (23). La hiperglicemia induce una serie de eventos celulares que aumentan la producción de especies reactivas de oxígeno que inactivan el NO para formar peroxinitrito (24,25). Por otro lado, la producción mitocondrial de especies reactivas de oxígeno incrementa la producción intracelular de productos finales avanzados de la glicación (AGEs) (25), los cuales afectan la función proteica y activan los receptores para AGEs (RAGE) ocasionando apoptosis (26-28). Así mismo, la hiperglicemia

estimula la expresión de COX-2 RNA (ácido ribonucleico) mensajero (29), incrementa la producción de moléculas de adhesión, altera la activación y agregación plaquetaria (30) y aumenta la permeabilidad de las uniones endoteliales (31,32), contribuyendo mediante estos mecanismos a una acelerada microvasculopatía (33).

La mayor predisposición a presentar ECV relacionada con la hiperglicemia puede también estar asociada a la presentación concomitante de factores de riesgo cardiovascular clásicos como la dislipidemia, la obesidad abdominal e hipertensión, quienes hacen parte junto con la hiperglicemia del síndrome metabólico (SM), según los criterios del *Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel of Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (NCEP ATP-III) (34), el cual se asocia a un elevado riesgo de aparición de eventos cardiovasculares (35,36).

Por otra parte, el aumento de la prevalencia de hiperglicemia y enfermedades cardiovasculares en los países en vías de desarrollo ha sido relacionado con una susceptibilidad étnica (37-39) y factores ambientales como la mala adaptación a la urbanización (40), la obesidad (41) y deficiencias nutricionales intrauterinas (42). Se ha demostrado previamente en la población colombiana (36) un riesgo aumentado de desarrollar síndrome metabólico a menores niveles de perímetro abdominal, así como también concentraciones aumentadas de proteína C reactiva ultrasensible (43,44), de citoquinas proinflamatorias, interleuquina 6 (IL6) y de las moléculas de adhesión celular (VCAM) (45), por lo que se propone que los colombianos son una población de alto riesgo para desarrollar síndrome metabólico (46).

En el presente estudio demostramos en esta población que la glicemia en ayunas alterada (>100 mg/dl) es el factor de riesgo más sensible que se asocia con enfermedad arterial coronaria, independiente de la presencia de otros factores de riesgo clásicos en individuos con angina estable de pecho.

## Material y métodos

### Participantes

Estudio de casos y controles hospitalarios con relación 1:1. Se incluyeron entre mayo de 2002 a mayo de 2004 en forma consecutiva a hombres y mujeres mayores de 18 años que ingresaron al servicio de hemodinamia de la Fundación Cardiovascular de Colombia (FCV) para la realización de angiografía coronaria electiva como parte del estudio de angina de pecho estable. Se catalogó como caso a todo sujeto con una angiografía coronaria diagnóstica de EAC (47) y como control a los sujetos que cumplieran los criterios de inclusión pero con angiografía coronaria electiva negativa para EAC. Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron: presencia actual o historia de IAM, revascularización quirúrgica o percutánea previa, presentación de angina inestable, historia de dislipidemia familiar, dislipidemia secundaria a trastornos endocrinos (síndrome de Cushing, hipotiroidismo), enfermedad crónica significa-

tiva (cirrosis terminal, falla renal, cáncer) y enfermedad inflamatoria crónica (lupus eritematoso, artritis reumatoidea, etc). Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado, el cual fue evaluado y autorizado previamente por el Comité de Ética Médica de la FCV.

### Historia clínica y medidas antropométricas

A cada paciente incluido en el estudio se le completó una historia clínica que incluyó antecedentes patológicos personales, farmacológicos, familiares, tóxicos y de actividad física. Se realizó además un examen físico completo y determinación de medidas antropométricas según métodos estandarizados (48). Todas las medidas se realizaron con los participantes en ayunas y con ropa liviana. Se evaluó la tensión arterial sistémica mediante el uso de un esfigmomanómetro de mercurio (DFG Mercury Corporation, USA) en dos ocasiones en el brazo derecho, espaciada cada medición por cinco minutos, con el paciente sentado en posición cómoda después de cinco minutos de reposo, la presión arterial sistólica y diastólica fueron tomadas con el primer y quinto ruido de Korotkoff respectivamente. El peso fue determinado con una balanza (Cardinal, Detecto modelo 339, USA), en posición de pie, el valor obtenido se aproximó al 0.1 kg más cercano. La talla se midió utilizando una cinta métrica con el paciente recto de espaldas contra la pared, el perímetro abdominal y el perímetro de cadera fueron medidos en dos ocasiones cada uno en posición de pie con los brazos a los lados, mediante una cinta métrica estandarizada adherida a un peso que ejerce una fuerza de 750 gramos, aplicado de manera horizontal en un punto medio entre la cresta iliaca y el borde costal o en una línea horizontal uniendo los dos trocánteres mayores, respectivamente. El diámetro anteroposterior fue medido en dos ocasiones con el paciente en decúbito supino, utilizando una regla perpendicular a la cama y registrando el punto de corte con una cinta aplicada horizontalmente sobre el abdomen.

### Determinaciones bioquímicas

Durante las 48 horas posteriores a la angiografía coronaria, a todos los participantes les fue tomada una muestra sanguínea de 20 cc de la vena antecubital. Las muestras fueron centrifugadas y separadas en plasma, suero y buffy coat y almacenadas a -70°C y posteriormente procesadas en un solo momento para determinaciones bioquímicas de glicemia (Biosystems BTS-303 Photometric, España), insulina y proteína C reactiva (PCR) ultrasensible por la técnica de inmunoensayo quimioluminiscente de alta sensibilidad (IMMULITE, Diagnostic Products corporation, L.A., USA), el recuento leucocitario y la fórmula diferencial por contador automatizado (Baker System 9120AX, Biochem Immunosystem, USA) y perfil lipídico (Biosystems BTS-303 Photometric, España). El LDL (lipoproteína de baja densidad) se calculó utilizando la fórmula de Friedewald (49). En la totalidad de los sujetos se calculó el modelo de valoración de homeostasis (HOMA) mediante la siguiente

fórmula:  $[(\text{glucosa en ayunas (mmol/L)} \times \text{insulina plasmática } (\mu\text{U/ml)}) / 22.5]$ . Los sujetos con diabetes fueron excluidos de este cálculo porque el resultado obtenido no es válido en estos pacientes.

### Valoración de angiografía coronaria

La angiografía coronaria fue realizada en el servicio de hemodinamia por médicos hemodinamistas calificados y fue grabada en discos compactos para el posterior análisis. La interpretación de los resultados fue realizada por dos expertos de manera independiente, separados y ciegos. Posteriormente los estudios fueron revisados en conjunto para determinar en consenso el diagnóstico. La presencia de una estenosis  $\geq 30\%$  en un vaso coronario principal o  $\geq 50\%$  en un vaso coronario secundario se consideró enfermedad arterial coronaria (47).

### Métodos estadísticos

Todos los datos recolectados fueron consignados en una base de datos (Excel, Microsoft, Redmond, USA). La base de datos fue digitada de forma independiente por dos personas. Se calcularon las medias y rangos y se cruzaron las variables relevantes para identificar inconsistencias o valores extremos, los cuales podrían resultar de errores del manejo de los datos. Este análisis fue realizado utilizando el programa estadístico Epi Info 6.0 (Centers of Disease Control, Atlanta, USA).

Los datos descriptivos están expresados como medias y medianas con desviación estándar (DE) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se usó el test de Shapiro-Wilk para valorar la normalidad de los datos continuos. Para las comparaciones entre dos grupos, se evaluaron las diferencias entre variables continuas de distribución normal con la prueba t de Student y para aquellas de distribución anormal con la prueba de Wilcoxon rank-sum. La prueba de Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fischer (para frecuencias menores de cinco) fueron utilizadas para analizar diferencias entre variables categóricas. Se consideró una diferencia significativa cuando se obtuvo una  $p < 0.05$ . Posteriormente se realizó un análisis bivariado de las variables estudiadas para el cálculo de riesgos relativos indirectos crudos. Se realizó análisis de regresión logística múltiple para valorar posibles determinantes de la EAC ajustando por otras variables tales como edad, sexo, tabaquismo, actividad física y otros factores de riesgo. Un nivel de significancia de 0.05 se requería para entrar al modelo final. Los predictores significativos en el modelo multivariado se muestran con odds ratio e intervalos de confianza del 95%. Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa estadístico Stata 8.0 (Stata Corp, 2003, USA).

### Resultados

Se reclutaron 141 pacientes, 69 mujeres (48.9%) y 72 hombres (51.1%) en el periodo de 24 meses. El estudio

incluyó 64 casos y 77 controles. El promedio de edad de la población total incluida fue de  $61 \pm 10$  años. El 61.7% de los participantes presentaba antecedente de hipertensión arterial ( ), 19.1% diabetes mellitus tipo 2, 56.7% dislipidemia, 17.0% obesidad, 27.7% tabaquismo y 51.8% sedentarismo.

Las características basales de los casos y controles están presentadas en las Tablas 1 y 2. El grupo de casos presentó una edad significativamente mayor comparada con la del grupo control ( $64.1$  años  $\pm 8.6$  vs  $58.5$  años  $\pm 10.4$ ,  $p = 0.0016$ ). Se realizó una curva de ROC (características operativas del receptor) para identificar el mejor punto de corte de edad relacionado con la presencia de EAC en este grupo, obteniéndose una edad de 58 años con una sensibilidad de 75%, especificidad de 50.6%, con un valor predictivo positivo de 55.3% y un valor predictivo negativo de 70.3% (Figura 1). Hubo una mayor proporción del género masculino entre los participantes del grupo de casos. El ser hombre se asoció con un mayor riesgo de presentar EAC (OR: 1.49, IC 95% 1.02 -2.18,  $p = 0.0132$ ). Se encontró una mayor presión arterial sistólica (PAS) en los sujetos con EAC ( $130.5$  mmHg  $\pm 21.0$  vs  $130.0$  mmHg  $\pm 18.4$ ,  $p = 0.0283$ ), se estableció un punto de corte para la PAS de  $\geq 135$  mmHg, basado en los criterios del ATP III para diagnóstico de síndrome metabólico (30) el cual mostró asociarse a un riesgo relativo indirecto de 2.07 veces de presentar EAC (IC95% 0.97-4.42,  $p = 0.03$ ; Tabla 2). De las medidas antropométricas determinadas, los casos presentaron un mayor perímetro abdominal ( $91.5$  cm  $\pm 10.7$  vs.  $86.3$  cm  $\pm 12.9$ ,  $p = 0.005$ ) que los controles, así como de relación cintura cadera ( $0.94 \pm 0.12$  vs.  $0.91 \pm 0.14$ ,  $p = 0.016$ ); sin embargo, no hubo diferencias en el peso o índice de masa corporal estimados (Tabla 1). El tener un perímetro abdominal por encima de 88 cm se relacionó con un riesgo de 2.29 veces de presentar EAC (IC95% 1.09-4.81,  $p = 0.016$ ; Tabla 2).

De las determinaciones bioquímicas realizadas, únicamente la glicemia en ayunas presentó una diferencia signi-

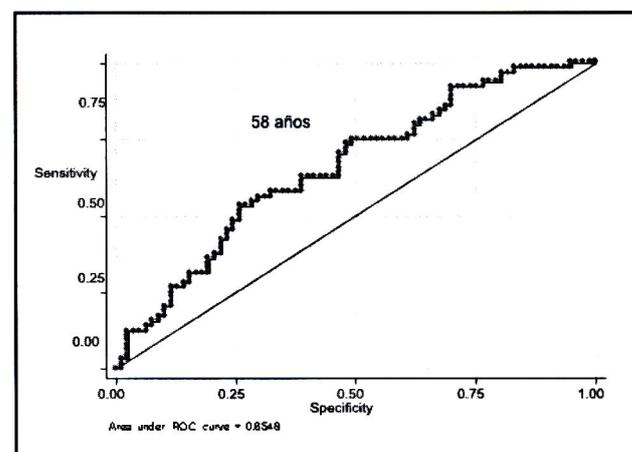


Figura 1. Curva de ROC para identificar el punto de corte de la edad para riesgo de desarrollar enfermedad coronaria entre ambos grupos.

Tabla 1. Características clínicas y paraclínicas basales entre casos y controles de enfermedad coronaria, 2002-2004.

	Controles (n=77)			Casos (n=64)			P*
	Promedio	DE ±	IC 95%	Promedio	DE ±	IC 95%	
Edad <sup>†</sup>	58.5	10.5	56.2 - 60.9	64.2	8.6	62.0 - 66.3	<b>0.0016</b>
Peso <sup>‡</sup> (kg)	65	14.0	64.3 - 70.6	69.5	13.0	66.1 - 72.6	0.205
Talla <sup>‡</sup> (cm)	160	10.9	156.6 - 161.6	163	12.2	158.3 - 164.4	0.160
Índice de masa corporal <sup>‡</sup>	26.1	7.5	25.2 - 28.6	26.3	5.7	25.4 - 28.2	0.742
Tensión arterial sistólica <sup>‡</sup> (mmHg)	130	18.4	124.2 - 132.5	130.5	21.0	130.2 - 140.7	<b>0.028</b>
Tensión arterial diastólica <sup>‡</sup> (mmHg)	78.3	11.0	75.8 - 80.8	79.5	10.2	77.0 - 82.1	0.244
Tensión arterial media <sup>‡</sup>	95.0	11.7	92.3 - 97.6	98.2	12.6	95.0 - 101.3	0.061
Perímetro abdominal <sup>‡</sup> (cm)	86.3	12.9	83.3 - 89.2	91.5	10.7	88.8 - 94.2	<b>0.005</b>
Relación cintura cadera <sup>‡</sup>	0.9	0.1	0.9 - 0.9	0.9	0.12	0.92 - 0.98	<b>0.016</b>
Leucocitos x mm <sup>3</sup>	8800	2141.5	8402.6 - 9455.5	8200	2515.3	7859.2 - 9115.8	0.153
Proteína C reactiva <sup>‡</sup> (mg/ml)	0.2	0.8	0.36 - 0.73	0.24	0.65	0.37 - 0.70	0.808
Insulina <sup>‡</sup> (uU/ml)	8.1	5.7	7.9 - 10.5	8.6	4.1	7.954 - 9.982	0.510
Glicemia <sup>‡</sup> (mg/dl)	96	25.0	94.0 - 105.4	112	38.4	109.0 - 128.1	<b>0.0003</b>
Colesterol <sup>‡</sup> (mg/dl)	183	54.5	181.0 - 205.8	186	46.7	182.6 - 206.0	0.642
Triglicéridos <sup>‡</sup> (mg/dl)	163	91.8	158.1 - 199.7	179	79.5	172.4 - 212.1	0.125
HDL <sup>‡</sup> (mg/dl)	39.6	13.4	39.29 - 45.4	39.2	10.3	38.2 - 43.4	0.756
LDL <sup>‡</sup> (mg/dl)	106.4	49.3	105.6 - 128.0	108.7	46.4	103.4 - 126.6	0.807
VLVL <sup>‡</sup> (mg/dl)	32.2	12.5	30.4 - 36.1	35.8	38.1	29.4 - 78.5	0.136
HOMA <sup>‡</sup>	1.9	2.03	2.0 - 2.9	2.43	1.5	2.3-3.1	<b>0.035</b>

IC=Intervalo de Confianza, \*p<0.05, DE=Desviación Estándar, HOMA : Homeostasis model assessment  
Media, p: t de Student  
Mediana, p: Wilcoxon Ranksum

ficativa entre casos y controles (112.0 mg/dl ± 38.3 vs. 96.0 mg/dl ± 25.01, p= 0.0003). Los sujetos con glicemia por encima de 100 mg/dl mostraron un riesgo relativo indirecto de 3.74 (IC95% 1.76-8.01, p=0.0002) en relación con aquellos con glicemia por debajo de este punto (Tabla 2). No se encontraron diferencias en otros marcadores de riesgo cardiovascular como colesterol, HDL (colesterol de alta densidad), LDL, PCR e insulina. El índice HOMA calculado para ambos grupos mostró ser mayor en el grupo de pacientes con aterosclerosis coronaria (Tabla 1).

El análisis realizado de los antecedentes patológicos y farmacológicos entre los grupos mostró una mayor proporción de pacientes con diagnóstico de DM2 en el grupo de casos (26.6% vs 13.0%, OR: 2.42, IC 95% 0.94 - 6.44, p= 0.041) así como de hipertensión arterial y dislipidemia; sin embargo, estas dos últimas variables no alcanzaron significancia estadística. La presencia de hipertensión, DM2 e IAM en familiares de primer grado no mostró tener ninguna asociación con la presencia de EAC en los participantes del estudio. El tabaquismo, el consumo de alcohol y la realización de actividad física regular no mostraron diferencias significativas entre los grupos (Tabla 2).

El uso de hipoglicemiantes se asoció a un mayor riesgo relativo indirecto de presentar EAC (OR: 6.90, IC 95% 1.77-38.8, p= 0.001), al igual que el uso de hipolipemiantes

(OR: 4.32, IC 95% 1.94-9.70, p= 0.0001). El estar recibiendo ácido acetilsalicílico, betabloqueadores, calcioantagonistas o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina no mostró tener ninguna relación con la presencia de aterosclerosis coronaria.

Al realizar el análisis de regresión logística múltiple no condicional, la relación entre una glicemia >100 mg/dl y la presencia de EAC en este grupo de pacientes mostró ser independiente de otras variables como la edad, el género, PAS mayor a 135 mmHg, perímetro abdominal mayor a 88 cm, antecedente de diabetes, hipertensión, dislipidemia, diabetes familiar, hipertensión familiar, ser fumador y estar usando hipolipemiantes o hipoglicemiantes (Tabla 3). El presentar una glicemia >100 mg/dl se asoció con un riesgo relativo indirecto de 2.30 (IC 95% 1.04-5.09, p=0.04) después de ajustar por estas variables. El uso de hipolipemiantes fue el único factor adicional que mostró ser un factor de riesgo independiente para aterosclerosis coronaria (OR 3.63, IC95% 1.63-8.03, p=0.001) (Tabla 4). Se realizó una evaluación estadística mediante el test de X<sup>2</sup> de Hosmer - Lemeshow encontrándose que el modelo se ajustó por las covariables presentadas con X<sup>2</sup><sub>2gl</sub>=8.24 (p=0.41). Sumado a lo anterior, se evaluó gráficamente la bondad de ajuste simple con dx<sup>2</sup> y ponderada con dbeta de la regresión logística no condicional como puede observarse en las

Tabla 2. Análisis bivariado para evaluar el riesgo de presentar enfermedad coronaria entre casos y controles, 2002-2004.

	Casos (n=64)	Controles (n=77)	OR	IC 95%	P*
Edad > 58 años	48 (75%)	39 (50.6%)	2.9	1.3 – 6.4	<b>0.003</b>
Género masculino	39 (60.9%)	33 (42.8%)	2.1	1.0 – 4.3	<b>0.032</b>
ASA	50 (78.1%)	55 (71.4%)	1.4	0.6 – 3.4	0.363
IECAS	28 (43.7%)	31 (40.2%)	1.1	0.5 – 2.4	0.675
Betabloqueadores	39 (60.9%)	45 (58.4%)	1.1	0.5 – 2.3	0.763
Calcioantagonistas	12 (18.7%)	15 (19.5%)	0.9	0.4 – 2.4	0.912
Digoxina	1 (1.6%)	7 (9.1%)	0.1	0.003 – 1.3	0.054
Hipolipemiantes	34 (53.1%)	16 (20.8%)	4.3	2.0 – 9.7	<b>0.0001</b>
Hipoglicemiantes	14 (21.9%)	3 (3.9%)	6.9	1.8 – 38.8	<b>0.001</b>
Glicemia en ayunas >100 mg/dl	42 (65.6%)	26 (33.8%)	3.7	1.8 – 8.0	<b>0.0002</b>
Tensión arterial sistólica >135 mmHg	29 (45.3%)	22 (28.6%)	2.1	0.97 – 4.4	<b>0.039</b>
Perímetro abdominal > 88 cm	42 (65.6%)	35 (45.4%)	2.3	1.1 – 4.8	<b>0.016</b>
<b>Antecedentes personales</b>					
Hipertensión	45 (70.3%)	42 (54.5%)	2.0	0.9 – 4.2	0.055
Diabetes	17 (26.6%)	10 (13.0%)	2.4	0.9 – 6.4	<b>0.041</b>
Dislipidemia	42 (65.6%)	38 (49.4%)	1.9	0.9 – 4.1	0.052
Tabaquismo	15 (23.4%)	24 (31.2%)	0.7	0.3 – 1.5	0.306
Actividad física	17 (26.6%)	32 (41.5%)	0.5	0.2 – 1.1	0.062
Alcohol	34 (53.1%)	39 (50.6%)	1.1	0.5 – 2.3	0.769
<b>Antecedente familiar</b>					
Infarto agudo de miocardio	23 (38.3%)	17 (23.3%)	2.0	0.9 – 4.7	0.059
Hipertensión	34 (56.7%)	47 (65.3%)	0.7	0.3 – 1.5	0.311
Diabetes	21 (4%)	22 (30.1%)	1.2	0.6 – 2.7	0.550
Dislipidemia	10 (16.7%)	26 (35.6%)	0.4	0.1 – 0.9	<b>0.014</b>

OR: Odds Ratio, \*p<0.05, test de Chi cuadrado  
 ASA: Ácido Acetil Salicílico IECAS: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Tabla 3. Análisis estratificado de enfermedad coronaria e hiperglicemia, ajustadas por covariables de confusión.

	OR M-H	IC 95%	P*
Edad > 58 años	3.90	1.90-8.00	<b>0.0002</b>
Hipolipemiantes	3.36	1.61-7.00	<b>0.001</b>
Hipoglicemiantes	2.92	1.40-6.11	<b>0.004</b>
Tensión arterial sistólica >135 mmHg	3.59	1.77-7.47	<b>0.0003</b>
Perímetro abdominal > 88 cm	3.39	1.66-6.89	<b>0.0006</b>
Diabetes	3.38	1.62-7.02	<b>0.0009</b>
Hipertensión	3.90	1.91-7.96	<b>0.0002</b>
Dislipidemia	3.42	1.67-6.99	<b>0.0006</b>
Fumador	3.86	1.90-7.84	<b>0.0001</b>
Actividad física	3.52	1.73-7.06	<b>0.0004</b>
Dislipidemia familiar	3.73	1.78-7.80	<b>0.0004</b>
Diabetes familiar	3.53	1.70-7.34	<b>0.0005</b>
Hipertensión familiar	3.73	1.78-7.80	<b>0.0004</b>

OR= Odds Ratio. M-H- Mantel-Haenszel, IC= Intervalo de confianza

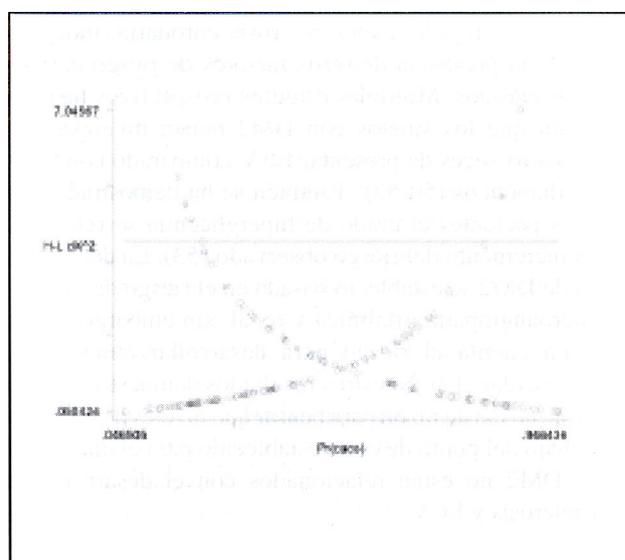
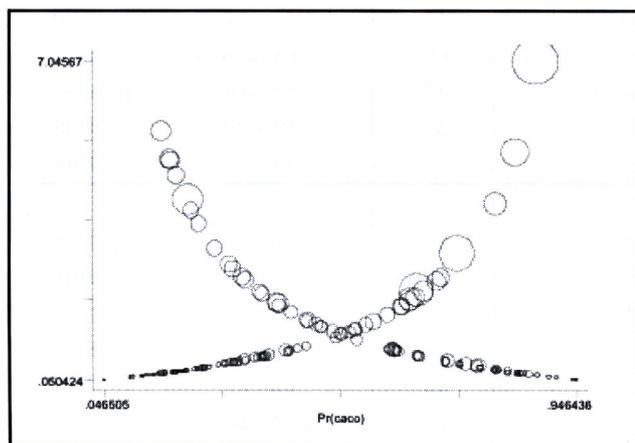


Figura 2. Análisis de bondad de ajuste de la regresión logística no condicional.

**Tabla 4.** Coeficiente de regresión para enfermedad coronaria e hiperglicemia ajustada por covariables.

	OR	IC 95%	Coef <sub>-1</sub>	IC 95%	P*
Glicemia > 100 mg/dl	2.3	1.04 – 5.09	0.833	0.04 – 1.63	<b>0.04</b>
Hipoglicemiantes	3.91	0.96 – 1.79	1.36	-0.03 – 2.76	<b>0.055</b>
Edad	1.04	1.00 – 1.09	0.047	0.01 – 0.09	<b>0.027</b>
Hipolipemiantes	3.63	1.63 – 8.63	1.289	0.49 – 2.08	<b>0.001</b>

OR= Odds Ratio, Coef<sub>-1</sub>=Coeficiente, IC=Intervalo de confianza



**Figura 3.** Análisis de bondad de ajuste ponderado para la regresión logística no condicional.

Figuras 2 y 3; en conclusión, se puede decir que el modelo  $\ln(p/1-p) = \exp[0.833(\text{gli100}) + 1.364(\text{hipog}) + 0.047(\text{edad}) + 1.29(\text{hipolip})]$  tiene un ajuste adecuado.

### Discusión

El presente estudio demuestra consistentemente una relación entre niveles alterados de glicemia en ayunas ( $\geq 100$  mg/dl -  $\leq 126$  mg/dl) y aterosclerosis coronaria, independiente de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular clásicos. Múltiples estudios prospectivos han demostrado que los sujetos con DM2 tienen un riesgo de dos a cuatro veces de presentar ECV comparado con sujetos no diabéticos (50-52). También se ha demostrado que en estos pacientes el grado de hiperglicemia se relaciona con el incremento del riesgo observado (53). La definición actual de DM2 se estableció basada en el riesgo de presentar microangiopatía oftálmica y renal; sin embargo, no se tomó en cuenta el riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular (12). Nuestros resultados demuestran por lo tanto que no existe razón para pensar que niveles de glicemia por debajo del punto de corte establecido para el diagnóstico de DM2 no están relacionados con el desarrollo de aterosclerosis y ECV.

Existe gran cantidad de evidencia que soporta la asociación directa de niveles alterados de glicemia en ayunas con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Coutinho et

al, en un metaanálisis que incluyó estudios con un total de 95.783 personas, encontraron una relación lineal entre niveles de glicemia y el subsecuente desarrollo de eventos cardiovasculares en un período de 12 años, reportando un riesgo relativo (RR) de 1.33 para aquellos sujetos con niveles de glicemia en ayunas de 110 mg/dl y un RR de 1.58 para pacientes con niveles de glicemia  $\geq 140$  mg/dl dos horas después de una carga de glucosa (21). El estudio DECODE encontró una relación entre niveles alterados de glicemia post carga y mortalidad cardiovascular en 29.714 pacientes seguidos a lo largo de 11 años (54). Los niveles alterados de glicemia también se han asociado específicamente al desarrollo de EAC, a un peor pronóstico y a una mayor tasa de mortalidad posterior a un IAM (21,55-57). Los resultados obtenidos en nuestra población, considerada de alto riesgo, demuestran que una glicemia en ayunas  $\geq 100$  mg/dl se relaciona con un incremento del riesgo de 2.0 (IC 95% 1.04-5.09,  $p=0.04$ ) de presentar aterosclerosis coronaria. A diferencia de los estudios anteriores, en los cuales la alteración de la glicemia postcarga fue la variable que mostró mayor asociación con los desenlaces descritos, nuestro estudio evidencia que la alteración de la glicemia en ayunas es la única variable bioquímica que se asocia en forma independiente con la presencia de aterosclerosis coronaria.

Varios mecanismos pueden explicar la relación entre hiperglicemia y enfermedad coronaria. La glucosa *per se* induce un estado de estrés oxidativo (23,25), estimulando la actividad protrombótica (30), la formación de AGEs en estadios finales (27-29) y la alteración de la permeabilidad endotelial (31,32) que conllevan a daño celular endotelial y alteración de la estructura vascular. En sujetos no diabéticos, los niveles alterados de glucosa postcarga se han relacionado con la presencia de alteraciones estructurales a nivel de las arterias carótidas, manifestándose con un mayor grosor íntima media carotídeo (58-61). Además la hiperglicemia crónica puede ocasionar alteración estructural celular, que explicaría el conocido punto de no retorno de las complicaciones micro y macrovasculares observados en pacientes diabéticos. Recientes estudios experimentales realizados en ratas a las cuales se les indujo diabetes con estreptozotocina, demostraron una pérdida de la función de la óxido nítrico sintasa (NOS) neuronal en las fibras nerviosas mediada por una incrementada producción de AGEs,

estrés oxidativo y apoptosis neuronal, que fue reversible únicamente cuando el tratamiento con insulina fue instaurado en fases tempranas (22), lo que sugiere que la hiperglicemia crónica lleva con el tiempo no sólo a una alteración de la función sino también en fases más tardías a alteraciones estructurales irreversibles. Este mecanismo podría ser el responsable en la pared vascular del desarrollo de aterosclerosis en pacientes con hiperglicemia. Por lo tanto, es muy atractivo postular que en fases tempranas de la hiperglicemia, el uso de tratamientos hipoglicemiantes podría disminuir la formación de AGEs, revertir la disfunción endotelial, evitar el trastorno estructural y prevenir el desarrollo de ECV. En soporte de esta propuesta, estudios realizados en humanos demuestran que el uso de acarbose reduce la progresión del grosor íntima media carotídea en sujetos no diabéticos con niveles de glicemia alterada postcarga (62).

El mayor riesgo de EAC en sujetos con niveles elevados de glucosa también puede ser explicado por la mayor predisposición de éstos a presentar DM2, la cual se asocia en forma directa con un riesgo cardiovascular incrementado. Sin embargo, un estudio reciente realizado en 2.620 pacientes no diabéticos demostró que niveles elevados de glucosa postcarga al ingreso se asocian a una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular, independiente del subsecuente desarrollo de DM2 durante el seguimiento (63).

La presencia de hiperglicemia suele asociarse a la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular clásicos, lo que explicaría la relación con el desarrollo de aterosclerosis. En nuestro estudio, el grupo de pacientes con enfermedad coronaria presentó una mayor prevalencia de hipertensión arterial sistólica, obesidad abdominal, mayor edad y DM2; sin embargo, el análisis de regresión logística múltiple demostró que la relación entre hiperglicemia y EAC es independiente de estas variables. Otras variables que mostraron significancia fueron el uso de hipoglicemiantes e hipolipemiantes en los sujetos con aterosclerosis coronaria, resultados que pueden estar asociados a las patologías de base relacionadas con el uso de estos medicamentos.

El presente estudio confirma también el mayor riesgo de presentar alteraciones relacionadas con el síndrome metabólico que presenta la población colombiana estudiada. Así, el grupo con enfermedad coronaria presentó significativamente mayor circunferencia abdominal que el grupo sin enfermedad coronaria ( $91.5 \text{ cm} \pm 10.7$  vs.  $86.3 \text{ cm} \pm 12.9$ ,  $p=0.005$ ). Al utilizarse el punto de corte de 88 cm de circunferencia abdominal, determinado en nuestra población como el de mejor sensibilidad y especificidad para identificar sujetos con perfil aterogénico (37), se observó un riesgo 2.29 veces mayor (IC95% 1.09-4.81,  $p=0.016$ ) de presentar enfermedad coronaria. Estos resultados refuerzan lo reportado en 238 sujetos colombianos, donde se observó mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular con menores puntos de corte de obesidad abdominal que lo sugerido para caucásicos (34,37). Minsra et al. reciente-

mente demostraron que en los sujetos asiáticos los puntos de corte de obesidad abdominal en relación con la presencia de factores de riesgo para el desarrollo temprano de aterosclerosis son menores que los propuestos a nivel mundial (41) y el grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud aceptó disminuir los puntos de corte de índice de masa corporal (IMC) para el diagnóstico de sobrepeso a  $23 \text{ kg/m}^2$  y de obesidad a  $27 \text{ kg/m}^2$  en esta población y recomendó la utilización del perímetro abdominal como una herramienta útil en poblaciones con predisposición para presentar obesidad central y riesgo aumentado de desarrollar síndrome metabólico que permita redefinir los niveles de acción recomendados con base en el IMC (64).

Los resultados de este estudio y los previos, claramente demuestran que la población colombiana debe ser considerada en programas de prevención cardiovascular a menores niveles de obesidad abdominal y glicemia que las recomendadas por otras poblaciones. Una de las limitaciones de este estudio es el número relativamente pequeño de individuos estudiados, lo que probablemente explica que, por la falta de poder, los otros factores de riesgo cardiovascular y que han sido bien definidos en estudios más grandes como el colesterol total, el LDL, la proteína C reactiva y la insulinemia no hubieran alcanzado significancia estadística, pero precisamente esta limitación destaca el hecho que la glicemia alterada en ayunas, a pesar del pequeño número de pacientes, ya es indicativo de riesgo de aterosclerosis. Otra de las limitaciones del estudio es que los resultados no pueden ser generalizados a todos los pacientes con EAC, ya que sólo se estudiaron aquellos con dolor torácico crónico y/o estable. Las características de los pacientes con enfermedad aterosclerótica relacionada con síndrome coronario agudo podrían ser diferentes a las presentadas en el actual estudio.

En conclusión, los resultados del presente estudio demuestran en nuestro conocimiento por primera vez una asociación directa e independiente entre niveles elevados de glucosa en ayunas y enfermedad arterial coronaria, la cual puede ser la responsable de la mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular observada en este grupo de pacientes. Sin embargo, creemos que es necesario la realización de estudios que incluyan un mayor número de pacientes, así como aquellos enfocados a intervenciones terapéuticas tempranas que permitan evaluar en pacientes no diabéticos con glicemia en ayuno alterada el impacto de la disminución de la glucosa en la reversión del daño vascular y el desarrollo de enfermedad cardiovascular

## Referencias

1. Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman K.I. The global burden of chronic diseases. Overcoming impediments to prevention and control. *JAMA* 2004;291:2616-22.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
3. Aschner P. Diabetes trends in Latin America. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18(S3): S27-S31.

4. **Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F.** Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation* 2003;**108**:1655-61.
5. **Kjaergaard SC, Hansen HH, Fog L, Bulow I, Christensen PD.** In-hospital outcome for diabetic patients with acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Scand Cardiovasc J* 1999; **33**: 166-70.
6. **Haffner S. M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyörälä K., Laakso M.** Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1998; **339**:229-34.
7. **Herlitz J, Karlson BW, Lindqvist J, Sjölin M.** Predictors and mode of death over 5 years amongst patients admitted to the emergency department with acute chest pain or other symptoms raising suspicion of acute myocardial infarction. *J Intern Med* 1998;**243**:41-8.
8. **Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt MI, et al.** Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care* 1999;**22**:1077-83.
9. **Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, et al.** Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 1998;**29**:2491-500.
10. **Tuomilehto J, Rastenyte D.** Diabetes and glucose intolerance as risk factors for stroke. *J Cardiovasc Risk* 1999;**6**:241-9.
11. **Abbott RD, Brand FN, Kannel WB.** Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: experiences from the Framingham Study. *Am J Med* 1990;**88**:376-81.
12. **American Diabetes Association.** Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004;**27**: S5-S9.
13. **Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus:** Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diagnosis mellitus. *Diabetes Care* 1997; **20**: 1183-97.
14. **Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus:** Follow-up report on the diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;**26**:3160-7.
15. **Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyörälä K, Pyörälä M, Forhan A, et al.** High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998;**21**:360-7.
16. **Orencia AJ, Daviglius ML, Dyer AR, Walsh M, Greenland P, Stamler J.** One-hour postload plasma glucose and risks of fatal coronary heart disease and stroke among nondiabetic men and women: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry (CHA) Study. *J Clin Epidemiol* 1997;**50**:1369-76.
17. **Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J.** Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997;**20**:163-9.
18. **Muhlestein JB, Anderson J, Horne B, Lavasani F, Allen Blair T, Oycok CA.** Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;**146**:351-8.
19. **Hoogwerf BJ, Sprecher D, Pearce GL, Acevedo M, Frolkis J, Foody JM, et al.** Blood glucose concentrations  $\leq 125$  mg/dl and coronary heart disease risk. *Am J Cardiol* 2002;**89**:596-9.
20. **Cure-Cure C, Cure-Ramirez P, Hernandez-Cassis C, Vergel C, Lopez-Jaramillo P.** Oral glucose tolerance test (OGTT) : 1 hour value has a strong association with cardiovascular risk factor in Colombian population. *Diabetes and Metabolism* 2003;**29**:4S60:1520
21. **Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S.** The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;**22**:233-40.
22. **Cellek S, Foxwell N, Moncada S.** Two phases of nitroergic neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 2003; **52**: 2353-62.
23. **Noyman I, Marikovsky M, Sasson S, Stark AH, Bernath K, Seger R, et al.** Hyperglycemia reduces nitric oxide synthase and glycogen synthase activity in endothelial cells. *Nitric Oxide* 2002;**7**:187-93.
24. **Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Creager MA.** Ascorbate restores endothelium-dependent vasodilation impaired by acute hyperglycemia in humans. *Circulation* 2001 ; **103**:1618-23.
25. **Nishikawa T, Edelstein D, Du LX, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al.** Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;**404**:787-90.
26. **Vlassara H, Bucala R, Striker L.** Pathogenic effects of advanced glycosylation: biochemical, biologic, and clinical implications for diabetes and aging. *Lab Invest* 1994;**70**:138-51.
27. **Jakus V, Rietbrock N.** Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiol Res* 2004;**53**:131-42.
28. **Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D.** Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 1999;**84**:489-97.
29. **Cosentino F, Eto M, De Paolis P, Loo BVD, Bachschmid M, Ullrich V, et al.** High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: Role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation* 2003;**107**:1017-23.
30. **Li Y, Woo V, Bose R.** Platelet hyperactivity and abnormal  $Ca^{2+}$  homeostasis in diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001 ;**280**:H1480-9.
31. **Brausewetter F, Jehle PM, Jung MF, Boehm BO, Brueckel J, Hombach V, et al.** Microvascular permeability is increased in both types of diabetes and correlates differentially with serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and vascular endothelial growth factor (VEGF). *Horm Metab Res* 2001;**33**:713-20.
32. **Lee HZ, Yeh FT, Wu CH.** The effect of elevated extracellular glucose on adhesion junction proteins in cultured rat heart endothelial cells. *Life Science* 2004;**74**:2085-96.
33. **Hassen KF.** Blood glucose control and microvascular and macrovascular complications in diabetes. *Diabetes* 1997;**46**(Suppl 2):S101-S 103.
34. **Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel of Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA** 2001 ;**285**:86-2497.
35. **Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al.** The metabolic syndrome and total and cardiovascular mortality in middle age men. *JAMA* 2002; **288**:2709-16.
36. **Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al.** Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;**24**:683-9.
37. **Pérez M, Casa JP, Cubillos LA, Serrano N, Silva F, Morillo C, et al.** Using waist circumference as a screening tool to identify Colombian subjects at cardiovascular risk. *Eur J Cardiovasc Prevention Rehab* 2003;**10**:328-35.
38. **Haffner SM, D'Agostino R, Saad MF, Rewers M, Mykkanen L, Selby J, et al.** Increased insulin resistance and insulin secretion in nondiabetic African-Americans and Hispanics compared with non-Hispanic whites. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1996;**45**:742-8.
39. **Lopez-Jaramillo P, Casas JP, Bautista L, Serrano N, Morillo C.** An integrated proposal to explain the epidemic of cardiovascular disease in a developing country. From socioeconomic factors to free radicals. *Cardiology* 2001;**96**:1-6.
40. **Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S.** Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001 ; **104**:2746-53.
41. **Misra A, Vikram NK.** Insulin resistance syndrome (metabolic syndrome) and obesity in Asian Indians: evidence and implications. *Nutrition* 2004;**20**:482-91.
42. **Hales CN, Barker DJ.** The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001 ;**60**:5-20.
43. **Lopez-Jaramillo P, Casas JP, Morillo CA.** C-reactive protein and cardiovascular diseases in Andean population. *Circulation* 2002;**105**:E10
44. **Bautista LE, Lopez-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI.** Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens* 2001 ; **19**:857-61.
45. **López-Jaramillo P, Silva S, Ramirez F, Garcia R.** Síndrome metabólico: diagnóstico y prevención. *Acta Med Colomb* 2004; **29** (3): 137-44.
46. **Lopez-Jaramillo P, Villa-Roel C, Rueda-Clausen C, Silva F, Oubina MP, Cachafeiro V, et al.** Differential Association of inflammation, endothelial dysfunction and intima-media thickness in dyslipidemic subjects with or without cardiovascular events. *Eur J Clin Invest* 2005. In Press.
47. **Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al.** ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 1999;**99**:2345-57.
48. **Standardization of anthropometric measurements.** In: Lohman T, Roche A, Martorel R, eds. The Airle (VA) consensus Conference. Champaign, IL 1 : Human Kinetics 1988: 39-80.
49. **Friedewald WT.** Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;**18**:499-502).
50. **Kannel WB, McGee DL.** Diabetes and cardiovascular diseases. The Framingham Study. *J AM Med Assoc* 1979;**241**:2035-8.

51. **Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D.** Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993;**16**:434-44.
52. **Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarret RJ, Keen H.** Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: The Whitehall Study. *Br Med J Clin Res Ed* 1983;**287**:867-70.
53. **Moss SE, Klein R, Klein BE, Meuer SM.** The association of glycaemia and cause-specific mortality in a diabetic population. *Arch Intern Med* 1994;**154**:2473-9.
54. **The DECODE Study Group.** Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases?. *Diabetes Care* 2003;**26**:688-96.
55. **Balkau B, Bertrais S, Ducimetiere P, Eschwege E.** Is there a glycemic threshold for mortality risk?. *Diabetes Care* 1999;**22**:696-9.
56. **Fisman E, Motro M, Tenenbaum A, Boyko V, Mandelzweig L, Behar S.** Impaired fasting glucose concentrations in nondiabetic patients with ischemic heart disease: A marker for a worse prognosis. *Am Heart J* 2001;**141**:485-90.
57. **Muhlestein J, Anderson J, Home B, Lavasini F, Allen Maycock CA, Blair TL, et al.** Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing coronary intervention. *Am Heart J* 2003;**146**:351-8.
58. **Espeland MA, Craven TE, Riley WA, Corson J, Romont A, Furberg CD.** Reliability of longitudinal ultrasonographic measurements of carotid intimal-media thicknesses. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study Research Group. *Stroke* 1996;**27**:480-5.
59. **Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T, Schaper F, Henkel E, Siegert G, Koehler C.** Impaired fasting glucose is not a risk factor for atherosclerosis. *Diabetic Medicine* 1999;**16**:212-8.
60. **Gerstein H, Anand S, Yi LQ, Vuksan V, Lonn E, Teo K, et al.** The relationship between dysglycemia and atherosclerosis in South Asian, Chinese, and European individuals in Canada. A randomly sampled cross-sectional study. *Diabetes Care* 2003;**25**:14-149.
61. **Temelkova-Kurktschiev T, Koehler C, Schaper F, Henkel E, Hahnefeld M, Fuecker K, et al.** Relationship between fasting plasma glucose, atherosclerosis risk factors and carotid intima media thickness in non-diabetic individuals. *Diabetologia* 1998;**41**:706-12.
62. **Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova T, et al.** Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 2004;**35**:1073-8.
63. **Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, Tuomilehto J.** Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. *Diabetes Care* 2003;**26**:2910-4.
64. **WHO expert consultation.** Appropriated body mass-index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;**363**:157-64.