

## **Complicaciones Macrovasculares en Diabetes Tipo 2 Asociación con Factores de Riesgo**

*F Contreras<sup>1</sup>, N Barreto<sup>2</sup>, S Jiménez<sup>1</sup>, L Terán<sup>2</sup>, A Castillo<sup>3</sup>, M García<sup>3</sup>, N Ospino<sup>3</sup>, M Rivera<sup>1</sup>, M de la Parte<sup>1</sup> y M Velasco<sup>4</sup>.*

1. Cátedra de Fisiopatología, Departamento de Ciencias Básicas  
EEE-UCV, Caracas.
2. Residente de Postgrado de Pediatría UCV.
3. Residente de Medicina Interna HVSR, Unidad de Diabetes.
4. MD Profesor Titular de Farmacología, UCV, FRCP Edin.

### **Resumen**

Con el objeto de determinar la incidencia de complicaciones macrovasculares en sujetos diabéticos tipo 2 en la ciudad de los Teques, se seleccionaron 40 pacientes que acuden a la consulta de diabetes del HVSR entre Febrero y Noviembre de 1998, con diagnóstico de diabetes tipo 2 y 30 pacientes con características semejantes, sanas. Se diseñó un estudio de tipo descriptivo transversal. A tal fin se realizó historia clínica detallada que incluía la presencia de factores de riesgo cardiovascular (HTA, dislipemias, hábito tabáquico, consumo de alcohol, tratamiento dietético y/o farmacológico). Seguidamente se determinaron parámetros antropométricos, perfil lipídico, glicemia basal y hemoglobina glicosilada. Entre los principales resultados cabe señalar diferencias significativas entre el grupo experimental y el grupo control en cuanto a IMC; relación C/C, glicemia en ayunas y hemoglobina glicosilada. En el grupo experimental, además, destacan: edad  $48 \pm 8.05$  años ( $x \pm DE$ ) siendo su distribución por sexo del 45% varones y 55% mujeres. El tiempo de evolución de la diabetes desde su diagnóstico fue de  $10,4 \pm 8,3$  años. Se evidenció un consumo de alcohol de 15% en total y 10% de hábito tabáquico. El valor promedio, de glicemia basal  $160,40 \pm 40,6$  mg/dL con HbA1c de  $7,4 \pm 1,2\%$ . La hipertensión arterial estuvo presente en 60% de los pacientes. 70% presentaban dislipemia según los criterios de la Asociación Venezolana de Aterosclerosis (SVA). El IMC resultó elevado en 78% de los casos con un rango de  $31,4 \pm 4,2$ . Se detectó hiperfibrinogenemia de  $380 \pm 50$  mg/dL; el 35,4% de los pacientes presentaba complicaciones macrovasculares al momento de su evaluación siendo la más frecuente la enfermedad vascular periférica en 25% de los casos. Todos estos resultados enfatizan la necesidad de realizar un enfoque integral del paciente diabético que permita no solo un control adecuado de la glicemia sino también un correcto tratamiento de los principales factores de riesgo asociados a complicaciones macrovasculares.

**Palabras Claves:** Diabetes tipo 2, Complicaciones macrovasculares, HTA, Dislipemia, Hiperfibrinogenemia, Enfermedad vascular periférica.

## **ABSTRACT**

In order to determine the incidence of gross vascular complications in adults with Diabetes Mellitus Type 2, was designed a descriptive transversal study. We selected 40 patients with diagnosis of Diabetes Mellitus type 2, attending the Outpatient Diabetic Clinic at the Victorino Santaella Ruiz Hospital in Los Teques, Venezuela and 30 healthy subjects with similar characteristics as group control, from February to November 1998. The patient's age ranged from 30 to 75 years, all with more than five years since their first diagnosis of Diabetes Type 2 and complying with the inclusion criteria. The patient's medical records included the presence of cardiovascular risk factors such arterial hypertension, blood lipids and lipoproteins disturbances, smoking and drinking habits and dietetic or pharmacological treatment. We recorded weight and height measurements, lipid profile, basal blood glucose and glycosylated hemoglobin. Results show significant differences between experimental control groups as regards to body mass index (BMI), hip/waist relation, fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin. In the experimental group we recorded: age  $48 \pm 8.05$  years ( $x \pm SD$ ) corresponding 45% to males and 55% to females. Time since first diagnosis of diabetes  $10,4 \pm 8,3$  years; 15% of the group were alcohol consumers and 10% smokers. The mean values for basal blood glucose and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were  $160,40 \pm 40$ , 6 mg/dL and  $7,4 \pm 1$ , 2% respectively. Arterial hypertension was present in 60% of the experimental group and 70% had dyslipemias according to the Venezuelan Association of Atherosclerosis (AVA) criteria. The BMI was high in 78% of the patients with values of  $31,4 \pm 4,2$ . Blood fibrinogen was in the range of  $380 \pm 50$  mg/dL. Macrovascular alterations were present in 35.4% of patients at the beginning of the study and in 25% of the cases were alterations of the peripheral vascular type. These findings point out the need for an integral approach in the follow-up of the diabetic patient, establishing additional controls as well as the usual fasting blood glucose, aiming at treating and modifying the risk factors associated with macrovascular complications.

**Key Words:** Diabetes type 2, Macrovascular complications, Arterial hypertension, Dyslipemia, Hiperfibrinogenemia, Peripheral vascular disease.

## **INTRODUCCION**

Dada la alta incidencia de Diabetes Mellitus en sus diferentes formas clínico patológicas en nuestro medio y su estrecha vinculación con las complicaciones macrovasculares y partiendo de las observaciones efectuadas por Assman y Schulte<sup>(1)</sup> y C. Ortiz García y colaboradores<sup>(2)</sup> se trato de determinar las principales complicaciones macrovasculares en diabéticos tipo 2 en los altos Mirandinos.

Los estudios referenciales plantean un modelo de riesgo Cardiovascular en la población general (estudio Procama), utilizando para ello un análisis de regresión logística múltiple donde consideraron como variables los distintos factores que inciden en la enfermedad Cardiovascular en diabéticos tipo 2. El riesgo de eventos cardiovasculares letales y no letales en sujetos con diabetes Mellitus tipo 2 es de 2 a 4 veces mayor que en sujetos no diabéticos. Si se incluyen otros factores de riesgo como hipertensión arterial, dislipidemias, tabaquismo, obesidad, etc., observamos que la coexistencia de éstos con la diabetes conduce a un efecto multiplicador en el incremento del riesgo para eventos cardiovasculares<sup>(3)</sup>.

El estudio PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study) ha evaluado factores de riesgo como edad, historia familiar de cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, tabaquismo, concentración plasmática de LDL colesterol, HDL colesterol, triglicéridos y fibrinógeno y ha desarrollado un modelo de riesgo para enfermedad Cardiovascular<sup>(4)</sup>. Numerosos estudios prospectivos, realizados en las últimas décadas, han demostrado que la prevención de las enfermedades crónicas como la diabetes es ahora una realidad factible<sup>(5,6,7)</sup>. Lo más frecuente es que los individuos estén sometidos a la acción de múltiples factores de riesgo, y es el diabético típico ejemplo de la interacción entre diferentes factores para producir daño aditivo sobre la macro y microcirculación<sup>(8,9,10)</sup>. Es necesario determinar exactamente los factores de riesgo con mayor repercusión sobre los diabéticos tipo 2 y su influencia sobre las complicaciones macrovasculares. El objetivo de este trabajo es 1) Determinar la incidencia de complicaciones macrovasculares en sujetos diabéticos tipo 2 en nuestro medio y 2) Establecer la relación que existe entre los niveles plasmáticos de glucemia y hemoglobina glicosilada con la alta incidencia de complicaciones macrovasculares en pacientes diabéticos tipo 2.

## **PACIENTES Y METODOS**

Un total de 40 sujetos en edades comprendidas entre 30 y 75 años de edad diabéticos tipo 2, del sexo masculino y del sexo femenino, con más de cinco años de evolución desde el diagnóstico, fueron seleccionados a través de una encuesta sobre factores de riesgo Cardiovascular ([Tabla I](#)) de la consulta de

diabetes del departamento de Medicina Interna del Hospital Victorino Santaella, previo consentimiento escrito del paciente, en el lapso comprendido entre febrero y noviembre de 1998. La condición de diabetes fue definida a través de los criterios de la American Diabetes Association para la clasificación de la diabetes mellitus<sup>(11)</sup>. Para la selección de los pacientes se establecieron los siguientes criterios: **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** 1-. Diabéticos tipo 2 con cinco o más años desde su diagnóstico. 2-. Diabéticos tipo 2 con una o más de las siguientes complicaciones: Hipertensión arterial, Cardiopatía isquémica, Enfermedad vascular arterial periférica, enfermedad vascular cerebral, obesidad. 3-. Diabéticos tipo 2 requirientes de insulina. **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** 1-. Diabéticos tipo 2 en tratamiento con glucocorticoides. 2-. Diabéticos tipo 1, diabetes gestacional. 3-. Diabetes de reciente aparición y/o intolerancia glucosada. 4-. Diabéticos tipo 2 con enfermedad vascular de origen autoinmune. 5-. Diabéticos tipo 2 con enfermedades del colágeno y /o disfunción tiroidea.

**Tabla 1: Criterios de inclusión.**

<p><b>A</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diabéticos Tipo 2 con 5 o más años desde su diagnóstico</li> <li>2. Diabéticos Tipo 2 con una o más de las siguientes complicaciones: <ol style="list-style-type: none"> <li>a.- Hipertensión arterial (VI CDETHA)</li> <li>b.- Cardiopatía isquémica.</li> <li>c.- Enfermedad vascular arterial periférica.</li> <li>d.- Enfermedad vascular cerebral.</li> <li>e.- Obesidad (IMC mayor o igual a 27 Kg./m2).</li> </ol> </li> <li>3. Diabético tipo 2 que requiere insulina</li> </ol>
<p><b>B. Criterios para definir complicación vascular.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vasculopatía coronaria: historia clínica de cardiopatía isquémica y/o hallazgos compatibles con IM, ICC, o Angina de Pecho (ECG, Prueba de esfuerzo y/o Ecocardiograma).</li> <li>2. Vasculopatía cerebral: historia clínica indicativa de accidente cerebrovascular (AIT, Infarto y/o Hemorragia).</li> <li>3. Vasculopatía Periférica: datos clínicos indicativos y hallazgos compatibles en la exploración clínica (ausencia, disminución y/o asimetría de pulsos periféricos)</li> </ol>

Como valores de referencia respecto a los valores de glicemia y de hemoglobina glicosilada se determinaron estas variables en 30 sujetos (grupo control) de sexo masculino y sexo femenino con un promedio de edad semejante al grupo experimental, cuyo principal requisito era que fueran individuos sanos. Se procedió en la primera parte del estudio a incorporar en una encuesta de elaboración propia los datos que incluyen: filiación, antecedentes familiares, actividad física, factores de riesgo Cardiovascular: Hipertensión arterial (criterios del VI Comité Americano para la detección evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial), dislipemias (criterios de la Sociedad Venezolana de Aterosclerosis), hábito tabáquico, consumo de alcohol, tratamiento dietético y /o farmacológico y parámetros analíticos.

Los criterios para definir la presencia de complicaciones vasculares en el momento de realizar el estudio incluyen:

1. Vasculopatía coronaria: historia clínica de cardiopatía isquémica y alteraciones compatibles en las exploraciones complementarias (ECG de 12 derivaciones y ecocardiograma de modo M).
2. Vasculopatía cerebral: historia clínica indicativa de cualquier manifestación de accidente cerebro vascular en sus diferentes formas clínico patológico.
3. Vasculopatía periférica: datos clínicos indicativos y hallazgos compatibles en la exploración clínica (ausencia, disminución y/o asimetría de pulsos periféricos).

En la segunda parte del estudio, se realizó la determinación de los parámetros antropométricos: peso, talla, índice de masa corporal, índice cintura-cadera, así como la realización de analítica, que incluye hematimetría, perfil lipídico, fibrinógeno, glucemia basal y hemoglobina glicosilada. La hemoglobina glicosilada se determinó mediante cromatografía de columna. La fibrinogenemia se considera normal cuando los valores se encuentran entre 170- 380mg/dl.

Procesamiento estadístico: Los cálculos estadísticos se realizaron mediante análisis descriptivo de las variables, aplicando pruebas estadísticas (media, desviación estándar y porcentajes y las diferencias entre los grupos se analizaron a través de la prueba "t" de Studen considerándose como significativos valores de p inferiores a ( $p < 0,05$ ).

## **RESULTADOS**

Al comparar el grupo control (sujetos sanos)  $n = 30$  y el grupo experimental ( $n = 40$ ), se obtuvieron los hallazgos reflejados en la [tabla 2](#); Destaca  $p < 0,05$  en cuanto a IMC, glicemia en ayunas y hemoglobina glicosilada. En el grupo experimental el número de pacientes diabéticos tipo 2, analizados fue de 40; con edad de  $48,02 \pm 8,05$  X $\pm$ DE, siendo su distribución por sexo de 45% en varones y 55% en mujeres el tiempo de evolución de la diabetes desde su diagnóstico fue de  $10,4 \pm 8,03$  años. Se evidenció un consumo de alcohol de 15% para todo el grupo y 10% de hábito Tabáquico. En 60% de los sujetos evaluados la actividad física es sedentaria o ligera. El valor promedio de glicemia basal fue de  $160,40 \pm 40,6$  mg/dl con HbA1c de  $7,4 \pm 1,2\%$ , la hipertensión arterial estuvo presente en 60% de los pacientes. dislipemias en 70% de los casos según la SVA. En cuanto a los lípidos, los triglicéridos resultaron elevados con rango de  $190 \pm 80,3$  mg/dl. El IMC resulto elevado en 78% de los pacientes con un rango de  $31,4 \pm 4,2$ . El índice cintura-cadera en los varones fue de  $0,98 \pm 0,05$  y en las mujeres de  $0,84 \pm 0,04$ . Se detectó hiperfibrinogenemia en la población de estudio de  $380 \pm 50$  mg/dL.

La existencia de angina de pecho se constató en 6% de los casos; 8% presentaban antecedentes de infarto al miocardio (ECG, ecocardiograma) la insuficiencia cardiaca se presentó en el 15% de los casos, siendo el grado II de la NYHA la más frecuente. 4% de los pacientes habían presentado complicación cerebrovascular (ACV/AIT) 25% de los pacientes presentaron enfermedad vascular periférica. El tratamiento antidiabético utilizado por los pacientes en el momento del estudio fue: insulina 15%, sulfonilurea + biguanidas 80%, 5% solo recibían biguanidas.

**Tabla 2: Características de la Población y Factores de Riesgo**

GRUPO	GRUPO CONTROL	EXPERIMENTAL	P
n	30	40	
Edad	48,05 $\pm$ 6,02	48,02 $\pm$ 5,1	NS
IMC	29,1 $\pm$ 3,2	31,4 $\pm$ 4,2	0,001
Relación C/C	0,88 $\pm$ 0,5	1,01 $\pm$ 0,05	Ns
Glicemia A.	110 $\pm$ 15,02	160,40 $\pm$ 40,6	0,001
HbA1C	6,5 $\pm$ 1,02	8,4 $\pm$ 1,2	0,001

C/c: Relación cintura cadera

**Tabla 3: Complicaciones Macrovasculares**

Enfermedad arterial coronaria:	14%
Angina de pecho	6%
IM	8%
ICC:	15%
Vasculopatía cerebral:	4%
Vasculopatía periférica:	25%

## DISCUSION

La Diabetes Mellitus es un problema de salud frecuente y en franco aumento. Las complicaciones agudas y, especialmente las crónicas amenazan al menos a 10 millones de personas en Europa<sup>(5)</sup>. La prevalencia en Venezuela para 1997 fue de 5,83 en adultos mayores de 40 años. En la mayoría de los países occidentales la prevalencia oscila entre 2 a 5% y se incrementa con rapidez en países asiáticos, debido principalmente a cambios en los hábitos dietéticos durante los últimos años<sup>(6)</sup>. Además, de una morbimortalidad grave, la diabetes tiene repercusiones psicológicas y sociales, razón por la cual sería beneficioso para los pacientes diabéticos disminuir la incidencia y la tasa de progresión de sus complicaciones. Para 1996 se registraron 26.213 diabéticos, de los cuales 4716 fueron clasificados como tipo 1 (18%) y 20970 como tipo 2 (80%); de estos, 52% pertenecían al sexo femenino y 48% al sexo masculino, según el anuario de Epidemiología y Estadística Vital del MSAS<sup>(12)</sup>. Con respecto a la mortalidad tenemos, que la diabetes ocupó el séptimo lugar entre las causas de muerte con un número de 3819 casos; 85% de los casos eran diabéticos tipo 2 y 62% presentaban complicaciones macrovasculares<sup>(12)</sup>. La diabetes es responsable de una muerte cada tres horas, alto costo social, ausentismo laboral, incapacidad y limitaciones vitales<sup>(7)</sup>. Entre de los factores etiológicos implicados está el origen genético dado por los antecedentes familiares positivos de diabetes, la mayor longevidad de la población y el progresivo incremento de la obesidad y el sedentarismo. Se relacionan también factores ambientales tales como el consumo de azúcares refinados y la multiparidad. No debe olvidarse, sin embargo, que todos estos factores actúan siempre sobre una base genética, que constituye sin lugar a dudas el factor etiológico más importante. La resistencia a la insulina es el hecho patogénico principal; también se citan anomalías en la secreción de la insulina. La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 son obesos por lo que se relaciona con la posibilidad de que la resistencia insulínica inducida por este estado produzca un agotamiento de las células b, en otras palabras, el defecto secretor sería secundario<sup>(13)</sup>. La American Diabetes Association (ADA) recomienda la búsqueda sistemática de la diabetes en las siguientes situaciones: A) Historia de familiares directos; B) Exceso de peso

superior al 20% del peso teórico; C) Edad superior a los 40 años; D) Presencia de ciertos grupos étnicos (individuos de etnia negra, de origen hispano, indios americanos); E) Hiperglicemia previa relacionada con situaciones de estrés o con la toma de algún fármaco; F) Hipertensión arterial; G) Hiperlipidemias (Colesterol superior a 240 mg/ml y/o triglicéridos superiores a 250 mg/dl; H) Antecedentes de diabetes gestacional o alumbramiento de un niño con un peso superior a 4.1 Kg al nacer.

La enfermedad de los grandes vasos (coronarias, cerebrovasculares y periféricos) de los pacientes diabéticos es, de hecho, una forma de aterosclerosis, aunque de progresión más rápida que en la población general. La alteración metabólica confiere a la aterosclerosis de los diabéticos características diferenciales que justifican el término de macroangiopatía, los cuales son: a. Engrosamiento de la íntima, b. Engrosamiento de la pared, c. Estrechamiento de la luz arterial, d. Cambios bioquímicos. La participación patogénica de la diabetes en la aterosclerosis se fundamenta en la alteración biológica de la pared arterial con engrosamiento de la túnica media, anomalías de la coagulación, nefropatía asociada, anomalía de los lípidos e hipertensión arterial<sup>(14)</sup>. El factor derivado del endotelio demuestra que el endotelio, tiene un enorme rango de funciones homeostáticas vitales<sup>(15)</sup>. Resulta de interés especial que el endotelio segregue poderosas sustancias tanto vasorrelajantes (óxido nítrico) así como sustancias vasoconstrictoras, endotelinas. Dado que la función endotelial normal desempeña un papel central en la homeostasis vascular, se concluye que la disfunción endotelial probablemente contribuya a estados patológicos caracterizados por vasoespasmo, vasoconstricción, trombosis excesiva o proliferación vascular anormal, sólo o en combinación, incluyendo aterosclerosis e hipertensión<sup>(16,17,18)</sup>. Los trabajos de Gordón JB, et al<sup>(19)</sup> y Healy B<sup>(20)</sup> han demostrado que la disfunción endotelial predispone a vasoconstricción en el sitio de la pared arterial, en lugar de una respuesta dilatadora más normal, con consecuencias clínicas potencialmente adversas. El vínculo biológico entre el daño endotelial y aterosclerosis puede estar relacionado con una disminución de la biodisponibilidad arterial de óxido nítrico, eventos que fomentan la adhesión leucocitaria y plaquetaria, vasoconstricción y proliferación de células musculares lisas<sup>(21,22)</sup>. La hiperglicemia, que representa la característica principal de la diabetes mellitus, causa una verdadera vasculopatía a través de modificaciones en el estrés oxidativo<sup>(15)</sup>. Así pues, podría proponerse un aumento en la síntesis y/o liberación de radicales libres derivados del oxígeno como conexión fisiopatológica entre hiperglicemia y desarrollo de disfunción endotelial. La reducción de la producción basal de óxido nítrico, junto con un aumento de la producción de radicales libres derivados del oxígeno, rompería el equilibrio a favor de la vasoconstricción y la hiperviscosidad sanguínea, favoreciendo así el desarrollo de trastornos vasculares oclusivos. Además, los radicales libres derivados del oxígeno favorecen la coagulación sanguínea y la oxidación de lipoproteínas de baja

densidad, lo que conduce a un incremento de la viscosidad sanguínea y de los niveles plasmáticos y tisulares de lípidos oxidados<sup>(23)</sup>. Los peróxidos lipídicos producidos tienen un efecto perjudicial sobre el metabolismo del ácido araquidónico, que conduce directamente a un exceso en la producción de TxA2 e indirectamente a una reducción en la producción de PGI2<sup>(23)</sup>, eventos bioquímicos que contribuyen a explicar la macroangiopatía diabética.

Levenson, Giral, Razavían y col<sup>(24)</sup> en una población de 652 individuos con riesgos cardiovasculares, sin tratamiento medicamentoso, elegidos en grupo de prevención cardiovascular, observaron que la presencia de placa ateromatosa está ligada significativamente a la edad, al tabaco, a la presión arterial sistólica, elevación de la concentración de LDL-colesterol y al incremento del fibrinógeno. Estos hallazgos concuerdan con los resultados obtenidos en este estudio, en cuanto a edad de los pacientes, hipertensión arterial, dislipemia, hiperfibrinogenemia y hábito tabáquico. La hipótesis de la participación del fibrinógeno en la patogenia de la aterosclerosis se refuerza por los estudios que demuestran que los productos de degradación del fibrinógeno estimulan la proliferación y la migración de células musculares lisas y aumentan la secreción de factores de crecimiento derivados del endotelio<sup>(25,26)</sup>.

La enfermedad vascular periférica definida por la presencia de claudicación intermitente, gangrena en los miembros inferiores y en algunos casos la impotencia orgánica de origen vascular constituye la complicación macrovascular (25%) más frecuente observada en este estudio. Es posible que exista alguna relación entre hiperfibrinogenemia, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y hábitos tabáquicos como factores coadyuvantes en la aparición de esta entidad en concordancia con los hallazgos obtenidos por Levenson<sup>(24)</sup>. Siendo la diabetes un estado procoagulante por excelencia, la hiperfibrinogenemia es un factor a valorar en todo diabético. En nuestro estudio es evidente la estrecha asociación entre valores de glucemia, hemoglobina glicosilada y la mayor incidencia de enfermedad vascular periférica. En los sujetos sanos al compararlos ( $p < 0,01$ ) con los sujetos diabéticos tipo 2, se observa una diferencia significativa en las variables glicemia y HbA1c, hechos que corroboran la fuerte asociación entre hiperglicemia y cualquiera de las formas clínicas de macroangiopatía vascular reportada en la literatura<sup>(27)</sup>.

En los varones un incremento del 10% en el peso provoca un aumento de un 30% en el riesgo coronario, debido sobre todo al efecto de la obesidad<sup>(28)</sup>. La diabetes es 2 veces más frecuente en los pacientes con obesidad ligera y hasta 10 veces más frecuente en sujetos con obesidad severa<sup>(28)</sup>, datos que coinciden con los resultados del presente estudio en el cual el IMC resultó elevado en 78% de los sujetos en estudio con una  $p < 0,001$  al compararlos con el grupo control.

Todos estos resultados enfatizan la necesidad de realizar un enfoque integral del paciente diabético que permita no solo un control adecuado de su glicemia, sino un correcto tratamiento de los factores de riesgo que coexisten con esta enfermedad como lo son la hiperfibrinogemia, el sobrepeso, la dislipemia, la hipertensión arterial, los hábitos tabáquicos y/o alcohólicos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Assman G; Schulte H. Resultados y consecuencias del estudio prospectivo cardiovascular. Münster (estudio PROCAM)". En trastornos del metabolismo de los lípidos y cardiopatía coronaria. Murah: Ed Médica MMV, 1990: 99-134
2. Ortiz C, García E et al. "Estudio de un buen modelo de riesgo de complicaciones macrovasculares en el diabético tipo II mediante análisis de regresión logística múltiple". *Endocrinología y Nut* 1997; 44 (5): 158-161.
3. Castelli WP, Garrison RP, Wilson PWF; "Incidence of coronary disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham study" *JAMA* 1986; 256: 2845 – 2838.
4. Assman G, Schulte H, Cullen P; "New and classical risk factors – the Munster Year Study (PROCAM)" *Eum J Med Res* 1997; 2(6): 237 – 242.
5. Work Health Organization / International. Diabetes Federation Europe. Diabetes care and research in Europe: The Saint Vincent Declaration. *Diabet Med.* 1990; 1:360-361.
6. West KM. *Epidemiologist of Diabetes and its vascular lesions.* Amsterdam and New York; Elsevier; 1978: 191 –283.
7. Chacin L, Machuca V; *Prevención en Diabetes Mellitus. Prevención y Medicina Interna. Sociedad Venez de Med Inter.* 1998; 3: 19-20.
8. Assal JP; educating the diabetic patient. In; De Gruyter W.De. *Concepts for the ideal Diabetes Clinic.* Walter de Gruiler 1992; 73 – 87.

9. Aliendres R; Educación diabetológica. Avances contra la diabetes 1994; 1(2): 1 – 2.
10. Organización Mundial de la Salud. Series de Informes Técnicos. 646. Segundo Informe. Ginebra. 1980.
11. The expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus "Report of expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus" Diabetes Care 1997; 21(1): 5-19.
12. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social: Anuario de Epidemiología y Estadística Vital; Caracas 1996.
13. Rubany EM; The Role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22 (4): S1-S5
14. Petty RG, Pearson JD. Endothelium – the axis of vascular health. And disease. J.R. Coll Physicians 1989; 23: 92-93
15. Moncada S, et al. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev 1991; 43:109-111
16. Yanagisawa M, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1998; 332: 411-413
17. Gordon J B, et al. Atherosclerosis and endothelial function influence the coronary vasomotor response to exercise. I Clin Invest 1989; 83: 1946-1947.
18. Healy B. Endothelial cell dysfunction: an emerging endocrine pathology linked to coronary disease. J. Am Coll Cardiol 1990; 16: 357-358.
19. Cooke J P, Tao PS. Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? Arteriosclerosis Thromb 1994; 14: 653-654.
20. Giugliano D, Ceriello A, Paulisso G. Diabetes Mellitus, hipertensión y enfermedad cardiovascular: ¿ Que papel desempeña el estrés oxidativo?. Metabolism. 1995; 44:363 – 368.

21. Giug Pano D, Ceriello A, Paulisso G. Diabetes Mellitus, hipertensión y enfermedad cardio vascular: ¿ Que papel desempeña el estrés oxidativo?. *Metabolic* 1996; 40:261 – 264.
22. Contreras F, Rivera M, Vásquez J, De la Parte MA and Velasco M. Diabetes and hypertension physiopathology and therapeutics, *J Human Hypertension* 2000; 14 (S1): 26-31.
- 23 Jennings PE et al; *Metabolism* 1992; 41(5) supply 1: 36 –39.
24. Levenson J, Giral P, Razavian M, Gariepy J, Simon A; Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. *Arterioscler Tromb Vasc Biol.*1995;15:1263-1268.
25. Smith EB, Keen GA, Grant A, Stirk C, Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Arteriosclerosis* 1990; 10:263-275.
26. Lorenzet R, Sobel JH, Bini A, Witte LD, Low molecular weight fibrinogen degradation products stimulate the release of growth factors from endothelial cells. *Thromb. & Haemostasis* 1992; 68:357-363.
27. Contreras F, Rivera M, Vásquez J, De la Parte MA and Velasco M. Endothelia dysfunction in arterial hypertension, *J Human Hypertension* 2000; 14 (S1): 20-25.
28. Contreras F, Zamora C, Cusati R, Rodríguez S, Serrano J y Velasco M. Aspectos Clínicos y terapéuticos de la obesidad, *Arch Venez de Farm y Terap* 1999; 18:75-84.