

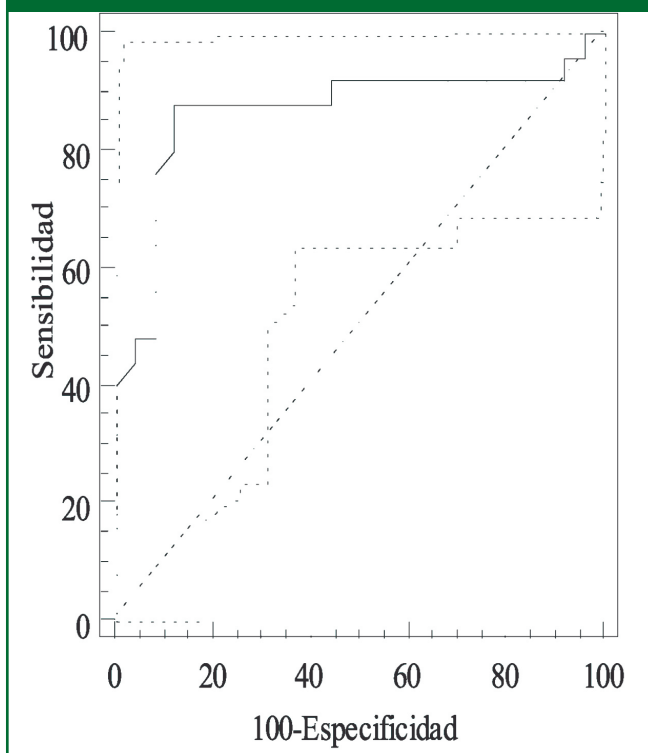
La Endotelina como indicador bioquímico de disfunción endotelial en pacientes hipertensos, permite visualizar los siguientes resultados:

Area bajo la curva: 0,873 (IC-95%: 0,748 – 0,950)

Z = 7,813 (p = 0,001)

Valor del punto de corte: > 3,96; Sensibilidad: 64,0 (IC-95%: 42,5 – 82,0) y Especificidad: 96,0 (IC-95%: 79,6 – 99,9).

Gráfico 2. Curva ROC del Óxido Nítrico como indicador bioquímico de disfunción endotelial en pacientes hipertensos.



En este mismo orden de ideas, el Óxido Nítrico como indicador bioquímico de disfunción endotelial en pacientes hipertensos, permite corroborar los siguientes resultados:

Area bajo la curva: 0,869 (IC-95%: 0,743 – 0,948)

Z = 6,332 (p = 0,001); Valor del punto de corte: > 22,04; Sensibilidad: 88,0 (IC-95%: 68,8 – 97,5) y Especificidad: 88,0 (IC-95%: 68,8 – 97,5).

La PCR como indicador bioquímico de disfunción endotelial en pacientes hipertensos, destacan como resultados, los siguientes:

Area bajo la curva: 0,612 (IC-95%: 0,463 – 0,748)

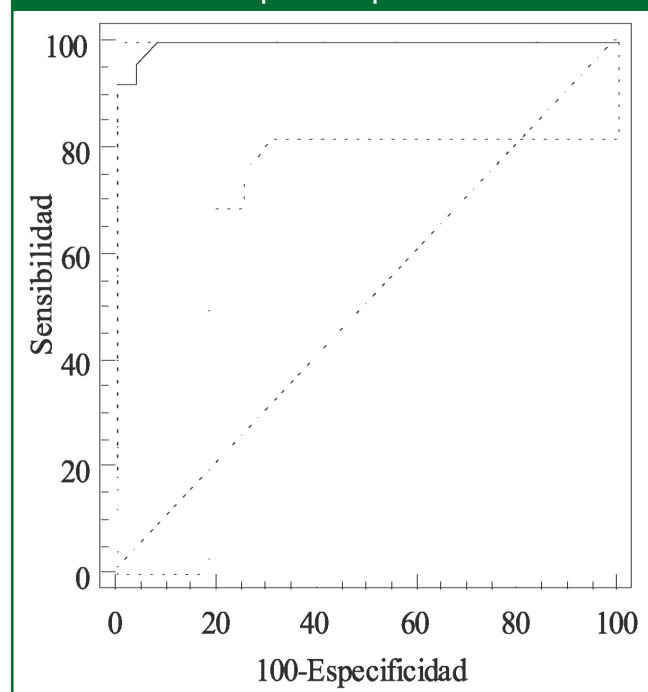
Z = 1,375 (p = 0,169); Valor del punto de corte: > 0,4; Sensibilidad: 41,7 (IC-95%: 22,1 – 63,4) y Especificidad: 88,0 (IC-95%: 68,8 – 97,5)

Por su parte, la leptina como indicador bioquímico de disfunción endotelial en pacientes hipertensos, destaca como resultados, los siguientes datos:

Area bajo la curva: 0,723 (IC-95%: 0,579 – 0,840)

Z = 2,909 (p = 0,004); Valor del punto de corte: > 12,23; Sensibilidad: 64,0 (IC-95%: 42,5 – 82,0) y Especificidad: 88,0 (IC-95%: 68,8 – 97,5).

Gráfico 3. Curva ROC de VCAM-1 como indicador bioquímico de disfunción endotelial en pacientes hipertensos.



Finalmente, en el Gráfico 3, inherente al VCAM-1 como indicador bioquímico de disfunción endotelial en pacientes hipertensos, se da evidencias de los siguientes resultados:

Area bajo la curva: 0,996 (IC-95%: 0,921 – 1,000)

Z = 114,802 (p = 0,001); Valor del punto de corte: > 340,62; Sensibilidad: 100,0 (IC-95%: 86,3 – 100,0) y Especificidad: 92,0 (IC-95%: 74,0 – 99,9).

Discusión

Bajo condiciones fisiológicas debe existir un equilibrio entre factores vasodilatadores secretados por el endotelio vascular y factores vasoconstrictores; ambos son necesarios para lograr un adecuado control de la resistencia vascular y el gasto cardíaco. Cuando se altera el delicado balance entre estos 2 grupos de sustancias se establece el estado hipertensivo.

En armonía con estos planteamientos, Mendoza et al, 2009³¹ en su estudio sobre niveles séricos de óxido nítri-

co en pacientes con crisis hipertensiva, encontraron niveles significativamente bajos de ON en pacientes hipertensos con respecto a sus controles, lo que confirma lo establecido en reportes anteriores sobre la participación del ON en la fisiopatología de esta enfermedad. Igualmente, se demostró una correlación negativa significativa entre las concentraciones de ON y los valores de PA, hecho que ratifica la intervención de este factor en la regulación del tono vascular; estos datos coinciden con los resultados de la presente investigación, lo cual demuestra que efectivamente la concentración de óxido nítrico es menor en los sujetos hipertensos al contrastarlos con los sujetos controles, iguales diferencias se observan en sujetos diabéticos tipo 2. Si consideramos que en la hipertensión esencial y en la diabetes tipo 2, existe un estado inflamatorio permanente en el endotelio, y esta inflamación condiciona disfunción endotelial, es lógico postular, entonces que las concentraciones disminuidas ya referidas de óxido nítrico son la consecuencia del precitado estado proinflamatorio.

Todavía existe controversia en cuanto a la utilidad clínica del ON, incluso se han establecido diferencias entre la concentración de niveles de nitrato (NO₃⁻) y nitrito (NO₂). Estos componentes juntos contribuyen a la medición del ON, (NOx), y se ha demostrado que los niveles de nitrito son los principales indicadores de la funcionalidad de la sintetasa endotelial de óxido nítrico, no así los de nitrato (Lauer *et al*, 2001)³². Para profundizar, el valor de este hallazgo en nuestra data, sería necesario, además de establecer el tipo de ON predominante, determinar la cantidad de especies reactivas de oxígeno presentes, puesto que estas últimas son determinantes en la efectividad del ON plasmático (Heitzer *et al*, 2001)³³. Además, evidencias recientes muestran que los niveles de óxido nítrico difieren si son tomados de arterias o de venas, encontrándose niveles más bajos en los últimos (Cicinelli *et al*, 1999)³⁴.

Con relación a la concentración de endotelina en pacientes diabéticos tipo 2 e hipertensos fue significativamente mayor que en pacientes sanos. Estos hallazgos coinciden con los reportados por Gómez y Huerfano 2009³⁵, quienes concluyeron que la endotelina no presentó modificación alguna en sus niveles séricos en pacientes con Síndrome Metabólico tanto sin como con HTA. En conclusión, la alteración funcional de la Endotelina durante el proceso de disfunción endotelial contribuye a la patogenia de la hipertensión arterial por diferentes mecanismos vasoconstrictores, como por su capacidad para inducir hipertrofia de la musculatura lisa.

Los niveles plasmáticos de ET-1, han sido correlacionados con la severidad de algunos estados patológicos, tales como: insuficiencia cardíaca congestiva, que podría tener algún valor pronóstico. La vida media plasmática es de 4 a 7 minutos y se degrada en un 80 a 90 % en el primer pasaje por los pulmones y riñones³⁶. ET-1 tiene un poderoso efecto vasoconstrictor, además de acciones

antinatriuréticas y mitogénicas, ejerciendo estos efectos biológicos a través de la activación de receptores específicos. Tanto por su poder vasoconstrictor como por su capacidad para inducir hipertrofia, podría participar en la patogénesis de la elevación de la presión arterial y/o en el mantenimiento de la misma como se postula en modelos animales experimentales y en hipertensión esencial en humanos.

El ON, la prostaciclina, el péptido atrial natriurético y la ET-3, entre otros, inhiben la producción de la ET-1. La ET-1, tendría un rol en el mantenimiento del tono basal vasomotor, principalmente por la estimulación de los ET-A de las CML, aunque la estimulación de los ET-B de las CML de las arterias coronarias también suelen inducir vasoconstricción.

La ET-1 está presente en cantidades apreciables en la circulación de individuos en condiciones normales y diferentes publicaciones han comunicado encontrar niveles plasmáticos muy pobremente aumentados e incluso normales, en diferentes modelos de hipertensión (animales) y en HTA en humanos. La explicación estaría dada si entendemos a la ET-1 como una hormona de acción fundamentalmente paracrina más que endocrina, ya que la mayor parte de la secreción se libera hacia las CML subyacentes en la pared vascular; de manera que las concentraciones encontradas en la circulación serían el sobrellenado del sistema y pueden no reflejar la producción vascular en la HTA¹¹.

Con respecto a la Molécula de adhesión endotelial VCAM-1, en 1993, Bevilacqua *et al*³⁷, demostraron que la adhesión de los leucocitos circulantes al endotelio vascular es el paso fundamental para su extravasación durante la inflamación; este proceso está mediado por la molécula de adhesión E-selectina, que incluye VCAM-1. La molécula de adhesión endotelial puede desprenderse de la superficie celular a la circulación y sus valores solubles pueden reflejar su expresión sobre la superficie endotelial. Los hallazgos obtenidos evidencian valores significativamente elevados de VCAM-1 en los pacientes diabéticos e hipertensos al contrastarlos con los pacientes sanos. Estos resultados concuerdan con los reportes de Lares y Col. 2006²⁸. Los resultados de VCAM-1 en la población normal oscilan entre 261,40 a 670,80 ng/dL y en los diabéticos tipo 2, entre 428,92 a 1795,30ng/dL, encontrándose significativamente ($p < 0,05$), más elevado en los pacientes diabéticos. El análisis de esta molécula permitirá evaluar de una manera rápida y sencilla la presencia de un proceso inflamatorio subclínico, pudiendo convertirse en un marcador del riesgo cardiovascular; y, también como parámetro de interés clínico en el seguimiento del paciente de riesgo moderado que se somete a cambios en su forma de vida.

Por otro lado, algunos estudios han revelado que la PCR puede ser también un indicador de enfermedad cardiovascular en población aparentemente sana³⁸. Sin embar-

go, la concentración de PCR en sangre es normalmente tan baja que se requiere una técnica especialmente sensible para medirla, esta prueba se llama PCR ultra sensible o PCR-us. La determinación de PCR-us se utiliza para predecir el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular en personas sanas, cuando la concentración de PCR-us se sitúa en el límite superior de la normalidad se considera que el riesgo de sufrir infarto de miocardio es de 1,5 a 4 veces mayor que en quienes la tienen en el límite inferior³⁹. En la presente investigación, los valores de PCR-us fueron significativamente más altos en pacientes diabéticos e hipertensos que en el grupo de pacientes sanos, lo cual es una clara evidencia de disfunción y activación endotelial, que se traduce en un incremento del riesgo clínico de enfermedad cardiovascular en pacientes hipertensos y diabéticos, concordando con la literatura al respecto³⁰. Otros hallazgos significativos resultaron al relacionar indicadores endoteliales (Óxido Nítrico, Endotelina, moléculas de adhesión endoteliales VCAM-1, Leptina y Proteína C Reactiva) con variables hemodinámicas no invasivas (PAS, PAD, PAM y FC) en sujetos diabéticos tipo 2 e hipertensos no presentan ninguna correlación con los valores de presión arterial sistólica en condiciones basales; por otra parte, la Leptina, en condiciones basales, presenta tendencia a correlacionar negativamente ($r = -0,517$; $p < 0,01$) con la presión arterial sistólica.

Al contrastar los indicadores endoteliales con presión arterial diastólica, solo VCAM-1 correlacionó de manera inversa y significativa, en el grupo sanos en condiciones basales.

Por otra parte, al minuto 0, todas las correlaciones fueron inversas y significativas, la PCR en el grupo sanos ($r = 0,523$; $p < 0,05$); la Leptina en el grupo diabéticos ($r = -0,494$; $p < 0,05$) y el ON en el grupo hipertensos ($r = -0,499$; $p < 0,05$). Al minuto 30, la PCR tuvo correlación significativa con la PAM en el grupo hipertensos ($r = 0,424$; $p < 0,05$). Lo cual se apoya con los resultados obtenidos en el estudio de Fouilloux et al, 2010⁴⁰; donde se probó el ON, la PCR y la leptina como indicadores bioquímicos de disfunción endotelial en una población de pacientes hipertensos y diabéticos, frente a un indicador indirecto de disfunción endotelial como lo fue la Prueba Presora por Frío (PPF).

Cabe destacar que en esta temática se ha propuesto una gran variedad de marcadores plasmáticos⁴¹, a saber: moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina), endotelina, PCR-us, inhibidor del activador del plasminógeno tisular, dimetil arginina asimétrica (ADMA), factor de Von Willebrand y, más recientemente, células progenitoras endoteliales. Las moléculas de adhesión y la endotelina no pueden ser medidas por la mayoría de laboratorios de análisis clínicos y sus concentraciones plasmáticas pueden no representar fiablemente los niveles tisulares de estas moléculas, que son los que realmente ejercen la acción.

Por otro lado, se ha concluido⁴² que la PCR a niveles elevados tiene valor predictivo de eventos cardiovasculares

y guarda correlación con la función endotelial (a mayor PCR, menor vasodilatación endotelio-dependiente). Sus principales limitaciones son la interferencia con otros procesos inflamatorios y la no disponibilidad de la técnica ultrasensible en buena parte de laboratorios de análisis clínicos. Investigadores en el área como López-Jaramillo y col, 2007⁴³, señalan que la inflamación crónica está involucrada en la génesis de la HTA y que los niveles de PCR aumentados son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HTA esencial.

Estudios posteriores⁴⁴ han demostrado que niveles de PCR medidos en sangre periférica mayores a 3.5 mg/L se asocian con cifras tensionales sistólicas de alrededor de 140 mmHg y diastólicas de 90 mmHg. También se estableció claramente que los niveles de otros marcadores inflamatorios están aumentados en pacientes con HTA. Por otro lado, esta citoquina pro inflamatoria induce expresión de la metaloproteinasa 2 en células endoteliales, situación que perpetua la DE^{62c}. La presencia de marcadores inflamatorios aumentados ocasiona una disminución en la expresión de la eNOS, lo que predispone a un incremento en la resistencia vascular periférica e hipertensión.

La hipótesis de la respuesta biológica excesiva a la agresión mecánica de las fuerzas de rozamiento, sobre la base de un endotelio «sensible», ha sido propugnada para explicar la cascada de acontecimientos adversos que desencadenan y mantienen el proceso aterotrombótico, tanto en el envejecimiento como en la hipertensión arterial, así como en la DM evolucionada⁴². El componente inflamatorio tiene habitualmente un doble origen: uno de ellos es vascular y el otro, extravascular. En el primer caso, los estímulos de carácter mecánico, como las fuerzas de rozamiento y el estrés parietal, junto con la oxidación de las lipoproteínas y la acumulación de radicales libres, activan y mantienen el proceso, mientras que otros componentes extravasculares, como las citoquinas proinflamatorias y mensajeras (interleucina [IL] 6, factor de necrosis tumoral alfa, factor beta transformante de fibroblastos y MCP-1), junto con la acción de la angiotensina II, son clave para entender el proceso. El conjunto de todos estos agentes estimulantes promueve la expresión endotelial para la secreción de otras citoquinas inflamatorias (IL- 6) y otras moléculas de adhesión como las integrinas (ICAM, VCAM) y las selectinas que, a través de la estimulación hepática, facilitan la secreción de sustancias reactantes de fase aguda, como el amiloide sérico A, el fibrinógeno y la proteína C reactiva.

El conjunto de todos estos fenómenos incrementa la disfunción endotelial y aumenta la permeabilidad para elementos celulares, como leucocitos, linfocitos T y células espumosas, que inicialmente se instalan en la subíntima para más adelante promover la proliferación de células musculares lisas en capas arteriales más internas. En fases posteriores, la oxidación de las LDL, en particular las partículas pequeñas y densas de gran actividad aterogénica, la síntesis exagerada de matriz extracelular, la dife-

renciación macrofágica, la proliferación de células espumosas y los depósitos cálcicos configuran la placa de ateroma, en cuyo núcleo crecen de manera desordenada microneovasos de paredes friables proclives al estallido.

Ante el propósito de demostrar la utilidad de Óxido Nítrico, Endotelina, moléculas de adhesión endoteliales VCAM-1 y Proteína C Reactiva como indicadores bioquímicos de disfunción endotelial, en sujetos diabéticos tipo 2 e hipertensos, cabe aseverar que la utilidad de una prueba diagnóstica estará determinada por la percepción de su importancia que le asignen los usuarios. Con base en esta premisa, se determinó la sensibilidad, especificidad de los marcadores de disfunción endotelial en la población objeto de estudio. Una prueba es sensible y específica si es capaz de identificar a todos los que están enfermos como tales y a todos los sanos como tales. Es difícil tener una prueba muy sensible y a la vez muy específica, hay que tener información sobre los dos aspectos. Despierta un gran interés disponer de una técnica no invasiva que nos permita conocer el estado del endotelio vascular periférico y relacionarlo con la presencia de enfermedad, además de servir de instrumento para el seguimiento de los pacientes con esta enfermedad, aportando datos sobre su progresión y reversibilidad tras las adecuadas intervenciones terapéuticas.

La pregunta en la actualidad es si realmente esta técnica tiene algún tipo de utilidad práctica y, de ser así, en qué tipo de pacientes debería ser utilizada. Con respecto a la utilidad de esta técnica, en el momento actual, no se sabe con certeza si la presencia de DE aporta información adicional a aquella que ahora podemos obtener con otros métodos, particularmente en relación con el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad arterial y/o diabetes. Tampoco existe suficiente evidencia científica sobre el efecto a largo plazo de intervenciones terapéuticas que mejoran la DE. En efecto, no conocemos si una mejoría de la DE, per se, se traduce necesariamente en un beneficio en la evolución clínica del enfermo.

En el estudio de Fouilloux et al, 2010⁴⁰, se demostró que existe una relación importante entre los marcadores bioquímicos y hemodinámicos para los grupos de pacientes estudiados. Se hallaron relaciones de concordancia entre el ON y la leptina, como indicadores de disfunción endotelial independientemente de factores como el IMC o la patología preexistente, con una alta especificidad pero con una pobre sensibilidad. La clinimetría practicada, es decir, los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, negativo y prevalencia de leptina versus PPF, no evidenciaron correlación trascendente entre ambos, razón por la cual disminuye la aplicabilidad clínica de la precitada asociación. Iguales resultados informaron al evaluar la relación de PCR y de ON al contrastarlo con la PPF (prueba de disfunción endotelial).

No obstante lo anterior, al evaluar la Sensibilidad: 56,0 (IC-95%: 34,9 – 75,6) y Especificidad: 80,0 (IC-95%: 59,3

– 93,2) de la endotelina como indicador de disfunción endotelial en pacientes diabéticos tipo 2, se observa una especificidad aceptable. Entendida la especificidad de una prueba como la probabilidad de obtener un resultado negativo cuando el individuo no tiene la enfermedad; es decir, mide su capacidad para descartar la enfermedad cuando ésta no está presente, se puede afirmar que la misma resulta altamente orientadora como indicador de DE en pacientes diabéticos tipo 2. Hallazgos similares se obtuvieron al analizar la leptina, la cual arrojó una Sensibilidad: 44,0 (IC-95%: 24,4 – 65,1) y Especificidad: 88,0 (IC-95%: 68,8 – 97,5); para el Óxido Nítrico resultó una Sensibilidad: 68,0 (IC-95%: 46,5 – 85,1) y Especificidad: 84,0 (IC-95%: 63,9 – 95,5); en el caso de Proteína C reactiva (PCR) Sensibilidad: 68,0 (IC-95%: 46,5 – 85,1) y Especificidad: 72,0 (IC-95%: 50,6 – 87,9); Finalmente el VCAM-1 en pacientes diabéticos reportó una Sensibilidad: 92,0 (IC-95%: 74,0 – 99,0) y Especificidad: 96,0 (IC-95%: 79,6 – 99,9). Estos hallazgos permiten postular al VCAM-1 como la prueba más sensible y específica para evaluar pacientes diabéticos tipo 2 con DE, en concordancia con los hallazgos reportados en el estudio WHI³.

Al evaluar la Sensibilidad 64,0 (IC-95%: 42,5 – 82,0) y Especificidad: 96,0 (IC-95%: 79,6 – 99,9) de la endotelina como indicador de disfunción endotelial en pacientes hipertensos; se observa una alta especificidad como indicador de DE. Hallazgos similares se obtuvieron al analizar la leptina, la cual obtuvo una Sensibilidad: 64,0 (IC-95%: 42,5 – 82,0) y Especificidad: 88,0 (IC-95%: 68,8 – 97,5); por su parte, el Óxido Nítrico arrojó una Sensibilidad: 88,0 (IC-95%: 68,8 – 97,5) y Especificidad: 88,0 (IC-95%: 68,8 – 97,5); la Proteína C reactiva (PCR) Sensibilidad: 41,7 (IC-95%: 22,1 – 63,4) Especificidad: 88,0 (IC-95%: 68,8 – 97,5); Finalmente, el VCAM-1 en pacientes hipertensos evidenció como resultados, una Sensibilidad: 100,0 (IC-95%: 86,3 – 100,0) y Especificidad: 92,0 (IC-95%: 74,0 – 99,9). Estos hallazgos permiten postular al VCAM-1 como la prueba más sensible y específica para evaluar pacientes hipertensos con DE.

Conclusiones

1-. Óxido Nítrico, Endotelina, VCAM-1 y PCR no presentan ninguna correlación con los valores de presión arterial sistólica en condiciones basales.

2-. Al contrastar los indicadores endoteliales con presión arterial diastólica sólo VCAM-1, correlacionó de manera inversa y significativa, en el grupo sanos en condiciones basales, 3-. La variable hemodinámica no invasiva que mejor correlaciona con hormonas endoteliales es la PAM; las correlaciones fueron inversas y significativas en el caso de la PCR en el grupo sanos; la

Leptina, en el grupo diabéticos tipo 2 y el Óxido Nítrico en el grupo hipertensos.

4-. El VCAM-1 en pacientes diabéticos tipo 2 posee una excelente Sensibilidad: 92,0 (IC-95%: 74,0 – 99,0) y Especificidad: 96,0 (IC-95%: 79,6 – 99,9). Estos hallazgos permiten postular al VCAM- 1 como la prueba más sensible y específica para evaluar pacientes diabéticos tipo 2 con Disfunción Endotelial (DE).

5-. El VCAM-1 en pacientes hipertensos posee excelente Sensibilidad: 100,0 (IC-95%: 86,3 – 100,0) y Especificidad: 92,0 (IC-95%: 74,0 – 99,9). Estos hallazgos permiten postular al VCAM- 1 como la prueba más sensible y específica para evaluar pacientes hipertensos con DE.

6-. La alteración funcional de la Endotelina y Óxido Nítrico durante el proceso de disfunción endotelial contribuye a la patogenia de la hipertensión arterial por diferentes mecanismos vasoconstrictores, como por su capacidad para inducir hipertrofia de la musculatura lisa.

Referencias

- 1-. Contreras F. RESPUESTA HEMODINÁMICA, ENDOTELIAL Y METABÓLICA A LA METOCLOPRAMIDA Y DOPAMINA EN SUJETOS SANOS, DIABÉTICOS TIPO 2 E HIPERTENSOS. **Trabajo de ascenso presentado ante la ilustre Universidad Central de Venezuela por el Prof. Freddy O. Contreras S, como requisito a los fines de su ascenso a la categoría académica de Profesor Asociado en el escalafón docente Universitario. Octubre 2010.**
- 2-. Contreras F, Rivera M, J Vasquez, De la Parte MA, M Velasco. Endothelial dysfunction in arterial hypertension J Human Hypertension 2000; 14: S20-S25.
- 3-. Song Y, Manson JE, Tinker L, et al.: Circulating levels of endothelial adhesion molecules and risk of diabetes in an ethnically diverse cohort of women. Diabetes 2007;56:1898-904
- 4-. McNulty PH, Pfau S, Deckelbaum LI: Effect of plasma insulin level on myocardial blood flow and its mechanism of action. Am J Cardiol 2000;85:161-65
- 5-. Kuperstein R, Sazón Z : Effects of antihypertensive therapy on glucose and insulin metabolism and on left ventricular mass. Circulation 2000;102:1802-06.
- 6-. Meehan WP, Darwin CH, Maalouf NB, Buchanan TA, Saad M. Insulin and hypertension: are they related? Steroids 1993; 58:621–634.
- 7-. Modan M, Halkin H, Almong S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, Shitrit A, Fuchs Z. Hyper-insulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. J Clin Invest 1985; 75: 809–817.
- 8-. Baba T, Neugebauer S. The link between insulin resistance and hypertension. Drugs 1994;47:383–404.
- 9-. Epstein M, Sowers JR. Diabetes Mellitus and hypertension. Hypertension 1992;19: 403–418.
- 10-. Briceño S y Silva E. Insulina, hipertensión y diabetes. Rev. Latinoamericana de Hipertensión. 2007; 2(2):65-69.
- 11-. Carmine Cardillo; Crescence M. Kilcoyne; Richard O. Cannon, III; Julio Panza. Interactions between nitric oxide and endothelin in the regulation of vascular tone of human resistance vessels in vivo. Hypertension 2000;35:1237.
- 12-. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2004; 27 Suppl 1: S5-S10.
- 13-. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones PW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT & Rocella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA 2003; 289:2560-2572.
- 14-. Contreras F, Rivera M, De la Parte M, Rodríguez S, Méndez O, Papietro A. et al. Valoración del Paciente Hipertenso. Rev. Facultad de Medicina-UCV, 2000; 23: 11 - 18.
- 15-. Fraagachan F, Chuki E y Sanabria A. Manual de Normas y Procedimientos para el estudio del paciente con presión arterial elevada: Hipertenso. 1ª Ed. Editorial Olympia, 2001, Caracas.
- 16-. Owen WE, Roberts WL. Cross-Reactivity of Three Recombinant Insulin Analogs with Five Commercial Insulin Immunoassays. Clin Chem. 2004;50(1):257-9.
- 17-. Bergmeyer HU. Standardization of enzyme assays. Clin Chem. 1972;18(11):1305-11.
- 18-. Sacks, DB; Bruns, DE; Goldstein, DE; Maclaren, NK; McDonald, JM; Parrott, M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem. 2002;48(3):436-72.
- 19-. Trivelli, LA; Ranney, HM; Lai, HT. Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. N Engl J Med. 1971 Feb 18;284(7):353-7.
- 20-. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28(7): 412-419.
- 21-. Turner et al. Measurement of insulin resistance and β -cell function: the HOMA and CIGMA approach. Current topics in diabetes research (eds) F. Belfiore, R. Bergman and G. Molinatti Front Diabetes. 1993; Basel, Karger 12: 66-75.
- 22-. Blum WP, Englaro P, Hanitsch S et al: Plasma leptin levels in healthy children and adolescents; dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage and testosterone J Clin Endocr Metab 1997; 82: 2904-10.
- 23-. Malmstrom R, Taskinen MR, iKaronen SL et al: Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with non insulin dependent diabetes mellitas NIDDM. Diabetologia 1996; 39: 993-6.
- 24-. Roberts et al. PCR in Bioinformatics. Advance Access published online Bioinformaticsdoi:10.1093/bioinformatics/btg491. Bioinformatics © Oxford University Press; 2001.
- 25-. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] Nitrate in biological fluids. Anal Biochem 1982;126:131-138.
- 26-. Moshage H. Nitric oxide determinations: Much ado about NO•Thing; Clin Chem.1997;43, 553-556.
- 27-. Badimón y Martínez-González. Disfunción endotelial. Actualización y futuro del óxido nítrico en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Rev Esp Cardiol Supl. 2006; 6:21A-30ª.
- 28-. Lares, Mary; Castro, Jorge; Brito, Sara; Obregón, Oswaldo. Evaluación de un marcador de inflamación vascular vcam-1 y su asociación con factores protromboticos en una población normal y otra con diabetes tipo 2. Arch. Venez Farmacol Ter;25(2):92-95, 2006.

- 29-. Nguyen BN & Johnson JA. The Role of Endothelin in Heart Failure and Hypertension. *Pharmacotherapy* 18(4):706-719, 1998.
- 30-. Burgueño MJ, García-Bastos JL y González-Buitrago JM. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. Unidad de Investigación, Hospital Universitario Salamanca y Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Salamanca. *Medicina Clínica* 1.995;104(17): 50-51.
- 31-. Mendoza L, Bermúdez V, et al. Niveles séricos de óxido nítrico en pacientes con crisis hipertensiva. *Rev. Lat de Hipertensión*.2009; 4(2):39-42.
- 32-. Lauer T, Preik M, Rassaf T, Strauer B, Deussen A, Feelisch M. et al. Plasmanitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action. *PNAS*. 2001;98(22):2814-2819.
- 33-. Heitzer, T., Schlinzig, T., Krohn, K., Meinertz, T. y Munzel, T. Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress, and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2001;104(22): 2673-2678.
- 34-. Cicinelli E, IgnarroLJ, Schonauer LM, Matteo MG, Galantino P y Falco N. Different plasma levels of nitric oxide in arterial and venous blood. *Clinical Physiology*. 1999;19(5):440-442.
- 35-. Gómez AE y Huérfano ST. Angiotensina II, Endotelina y Proteína C Reactiva. Pacientes con Síndrome Metabólico. TEG para optar al grado de especialista. UCV 2009.
- 36-. Delerive P, Martin-Nizard F, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, et al, Peroxisome Proliferator- Activated Receptor Activators Inhibit Thrombin-Induced Endothelin-1 Production in Human Vascular Endothelial Cells by Inhibiting the Activator Protein-1 Signaling Pathway. *Circulation Research*. 1999; 85:394-402.
- 37-. Bevilacqua MP. Endothelial leukocyte adhesion molecules. *Ann Rev Immunol* 1993; 11:767-804.
- 38-. Duque J, Maiorana C, Millán M, Tovar S, Pellino M, et al. Más allá de la prevención primaria: Utilidad de la Proteína C Reactiva Ultra Sensible como herramienta en el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria. VIII Congreso Venezolano de Hipertensión Hospital Militar de Caracas. 2009; 4 Suplemento 1: S-24.
- 39-. Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. *Braunwald's Heart Disease: Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Philadelphia, Pa; Saunders. Elsevier; 2007: chap 39.
- 40-. Fouilloux C, Contreras F, et al. **Haemodynamical Variables Versus Endothelial Hormones in Hypertensive and Type 2 Diabetic Patients With Endothelial Dysfunction**. *American Journal of Therapeutics*; 2010: 17, 306-319.
- 41-. Galcerán, JM. Aplicación práctica de la exploración endotelial. *Guía de Hipertensión*. Madrid. 2007; 24(4):176-80.
- 42-. Wang TD, Chen WJ, Cheng WC, Lin JW, Chen MF, Lee YT. Relation of improvement in endothelium-dependent flowmediated vasodilation after rosiglitazone to changes in asymmetric dimethylarginine, endothelin-1, and C-reactive protein in nondiabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2006; 98:1057-62.
- 43-. López-Jaramillo P, Rincón M y Silva S. Papel del endotelio en la hipertensión. *Rev. Lat de Hipertensión*. Vol. 2 Nº 5, 2007: 135-140.
- 44-. Yamada S, Gotoh T, Nakashima Y, Kayaba K, Ishikawa S, Nago N, et al. Distribution of serum C-reactive protein and its association with atherosclerotic risk factors in a Japanese population: Jichi Medical School Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2001;153(12):1183-90.

Memorias del Primer Congreso Interamericano
de Diabetes aceptado para su publicación en la revista
**AMERICAN JOURNAL
OF THERAPEUTICS**