

TESIS DOCTORAL EN MEDICINA Y CIRUGÍA

**HIPERINSULINEMIA Y CAMBIOS EN EL ESPESOR INTIMA MEDIA
DE LA PARED ARTERIAL**

Miguel A. Vergara

Año 2007

**Artículo 28º: “LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS NO SE
HACE SOLIDARIA CON LAS OPINIONES DE ESTA TESIS”**

Director de tesis

Prof. Dr. Carlos A. Nota.

COMISION DE SEGUIMIENTO DE TESIS

Prof. Dr. Mario Bendersky.

Prof. Dr. Jacobo Sabulsky.

DEDICATORIA

A los mas grandes, a los de siempre, mis queridos viejos.

A Nora, mi esposa, la compañera de toda mi vida.

A Maria Laura, Ramiro, Carolina, Lisandro y Silvia, mis hijos.

A Benicio y Dina, mis nietitos del alma.

A Margarita, mí querida hermana.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional de Córdoba.

A todos mis maestros.

A Carlos Nota (mi amigo) por la dedicación, preocupación y rigurosidad con que asumió la dirección de la tesis.

A los integrantes de la comisión de tesis, Profesores Mario Bendersky y Jacobo Sabulsky, por sus importantes aportes.

A la Dra. Carlota Baudino, por las excelentes imágenes ecográficas obtenidas de las arterias carótidas, indispensables para la realización del trabajo.

A la Dra. Elizabeth Arguello, encargada de las determinaciones de insulina (gracias por la confianza).

Al Ing. Sebastián Graf, por las precisas mediciones del espesor íntima media de la pared arterial.

Al Dr. Alejandro Manes, por su colaboración con el material bibliográfico y el aporte de pacientes para el estudio.

Al Prof. Julio Di Rienzo, por el procesamiento estadístico de los datos.

A mi tío Lolo, que tanto se preocupó por inculcarme “buenos modales”.

A mi primo Omar, de quien recibí consejos útiles en mi adolescencia para que fuera estudiante universitario (el universitario debe ser responsable, me decía)

INDICE

RESUMEN	7
SUMMERY	8
INTRODUCCIÓN	9
OBJETIVOS	20
MATERIAL Y MÉTODOS	21
RESULTADOS	26
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES	51
BIBLIOGRAFÍA	52

RESUMEN

Existen evidencias que relacionan hiperinsulinemia con aterosclerosis, pero no hay consenso sobre la fisiopatogenia de esta asociación. Está reconocido que el aumento del espesor intima media arterial ocurre en las etapas iniciales de la aterosclerosis.

Objetivo: 1) Relacionar el nivel de insulina en sangre con el espesor intima media (EIM) de la pared arterial en dos grupos de sujetos jóvenes no diabéticos, Hiperinsulinémicos y Normoinsulinémicos. 2) Analizar la asociación entre el Homeostasis Model Assessment (HOMA) y el EIM de la pared arterial en ambos grupos. 3) Comparar el colesterol total (col-total), colesterol-HDL (col-HDL), colesterol-LDL (col-LDL), triglicéridos (TG), índice cintura cadera (ICC), presión arterial (PA), índice de masa corporal (IMC) y ácido úrico, entre ambos grupos investigados y su asociación con el EIM de la pared arterial.

Se estudiaron 98 sujetos de ambos sexos con edades entre 18 y 35 años, 59 Hiperinsulinémicos y 39 Normoinsulinémicos, grupo control (GC). Se determinó en ayunas: Insulinemia, glucemia, col-total, col-HDL, col-LDL, TG, ácido úrico y HOMA. Luego del suministro por vía oral de 75 grs. de glucosa, se controló glucemia e insulinemia a los 30, 60, y 120 minutos. Se valoró la PA, el ICC y el IMC. Se midió el EIM en el segmento de la arteria carótida común (ACC), sobre la pared ecográficamente lejana, utilizando ultrasonido de superficie con un transductor de 7.5 MHZ

El grupo hiperinsulinémico presentó diferencias significativas con respecto al normoinsulinémico (GC) en todas las variables muestreadas.

El EIM de las ACC fue de 0.54mm vs. 0.45mm del (GC) ($p < 0.0001$), la carga de insulina de 283.74 uIU/ml vs 103.29 uIU/ml (GC) ($p < 0.0001$), HOMA 2.94 vs 1.14 (GC) ($p < 0.0001$), ICC 0.95 vs 0.85 (GC) ($p < 0.0001$), Col-HDL 0.47 g/l vs 0.59 g/l (GC) ($p < 0.0001$), Col-LDL 1.38g/l vs 1.01g/l (GC) ($p < 0.0001$), TG 190mg% vs 104mg%, (GC) ($p < 0.0004$) Col- total 203mg% vs 182.86 (GC) ($p < 0.176$), la PA sistólica 126 mmHg vs 115.44 (GC) ($p < 0.0001$), PA diastólica 80.83 mmHg vs 73.95 mmHg (GC) ($p < 0.0004$), IMC 31.04 Kg/m² vs 25.44Kg/m² (GC) ($p < 0.0001$), uricemia 5.59mg/% vs 4.63mg/% (GC) ($p < 0.0011$).

Para identificar las variables que más incidieron en el EIM se analizó en todos los sujetos la relación entre el EIM de la ACC con insulinemia, sexo, edad, ICC, IMC, PA, col-total, col-HDL, col-LDL, TG, glucemia y ácido úrico.

El modelo seleccionado incluyó los niveles elevados de Insulinemia, la edad y el ICC como las tres variables que más incidieron en el aumento del EIM ($R^2 = 0.54$).

Se encontró asociación directa entre Hiperinsulinemia, aumento del ICC y edad con el incremento del EIM de las ACC. No hubo asociación entre el incremento del EIM de las ACC y el resto de las variables estudiadas.

SUMMARY

There exist evidence that relate hyperinsulinemia with atherosclerosis, but there is not agreement regarding the physiopathogeny of this association. It is recognized that the arterial intima-media thickness increases during earlier atherosclerosis stages.

Aims: 1) To relate blood insulin level with arterial wall intima-media thickness (IMT), within two groups of non diabetic young subjects, hyperinsulinemic and normoinsulinemic. 2) To analyze the relationship among Homeostasis Model Assessment (HOMA) and arterial wall IMT in both groups. 3) To compare total cholesterol (total-chol), HDL cholesterol (HDL-chol), LDL cholesterol (LDL-chol), triglycerides (TG), hip waist ratio (HWR), arterial pressure (AP), body mass index (BMI), and Uric acid, among both subject groups and its relationship with arterial wall IMT.

98 subjects of both sexes, between 18 and 35 years old, were studied, 59 hyperinsulinemic, and 39 normoinsulinemic, control group (CG). Insulinemia, glycemia, total-chol, HDL-chol, LDL-chol, TG, uric acid, and HOMA, were measured during fasting. Following oral administration of 75 gr. glucose, glycemia and insulinemia were measured at 30, 60, and 120 minutes. AP, HWR, BMI were evaluated. IMT was measured at the common carotid artery segment (CCA), on the sonographically distal wall, employing surface ultrasound through a 7.5 MHZ transducer.

Hyperinsulinemic group showed significant differences compared to normoinsulinemic group (CG) in all aspects sampled. IMT of CCA was of 0.54mm vs 0.45mm of (CG) ($p < 0.0001$); insulin load was 283.74 uIU/ml vs 103.29 uIU/ml (CG) ($p < 0.0001$); HOMA 2.94 VS 1.14 (CG) ($P < 0.0001$); HWR 0.95 vs 0.85 (CG) ($p < 0.0001$); HDL-Chol 0.45 g/l vs 0.59 g/l (GC) ($p < 0.0001$); LDL-Chol 1.38 vs 1.01 (CG) ($p < 0.0001$); TG 190mg% vs 104mg%, (CG) ($p < 0.0004$); total-chol 203mg% vs 182.86 mg% (CG) ($p < 0.176$); systolic AP 126 mmHg vs 115.44 (CG) ($p < 0.0001$); diastolic AP 80.83 mmHg vs 73.95 mmHg (GC) ($p < 0.0004$); BMI 31.04 Kg/m² vs 25.44Kg/m² (CG) ($p < 0.0001$), uricemia 5.59mg% vs 4.63mg% (CG) ($p < 0.0011$).

To identify the items that most influenced IMT, the relationship among IMT of CCA and insulinemia, sex, age, HWR, BMI, AP, total-chol, HDL-chol, LDL-chol, TG, glycemia and uric acid, was evaluated in all subjects.

The selected model identified high levels of insulinemia, age and HWR, as the three items that most influenced IMT increase ($R^2 = 0.54$).

A direct relationship was found among hiperinsulinemia, HWR increase and age, and IMT of CCA rise. There was no relationship among IMT of CCA rise, and other assessed values.

INTRODUCCIÓN

En el año 2003 la Organización Mundial de la Salud (OMS) informó, en el capítulo 1 y 6 de Salud en el Mundo (89), que la mayoría de las muertes a nivel mundial se produjeron por enfermedades no transmisibles (32 millones) y más de la mitad de las mismas (17 millones) a enfermedades cardiovasculares (ECV) representando estas últimas el 29,2% del total de muertes por año en el mundo.

El predominio de muertes por enfermedades no transmisibles sobre las transmisibles se debió en parte al incremento de las ECV en los países en desarrollo.

Estos países están actualmente en un proceso de transición epidemiológica, padeciendo una doble carga, sumándose la mortalidad de las enfermedades no transmisibles a las transmisibles.

En las naciones en desarrollo las ECV ocupan el primer o segundo lugar como causa de muerte, las defunciones por ECV están superando a las de las naciones desarrolladas.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el año 2002 predijo que en las primeras décadas del nuevo milenio en América del Sur y el Caribe las ECV van a causar tres veces más muertes que las enfermedades transmisibles.

La República Argentina (RA) ubicada entre los países llamados en desarrollo no escapa a la transición epidemiológica mundial. El Ministerio de Salud de la Nación informó que en el año 2001 seis de cada diez muertes ocurrieron por ECV, cáncer o causas denominadas externas (accidentes, suicidios y/o muertes violentas). Las ECV provocaron en ese año la defunción de 249 personas por 100.000 habitantes, convirtiéndose en la principal causa de muerte del país (9).

De los 17 millones de personas que mueren al año por ECV en el mundo la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebro vasculares representan más del 80%, siendo la aterosclerosis la principal causa etiológica.

La aterosclerosis es una enfermedad que no responde a una causa etiológica identificable, se comporta como una patología multicausal donde convergen factores genéticos, medioambientales, hematológicos, infecciosos, inflamatorios, proliferativos y metabólicos entre otros.

En la actualidad la participación de los factores de riesgo clásicos en la etiopatogenia de la aterosclerosis es cuestionada, aproximadamente el 40% de los eventos coronarios ocurren en personas con valores normales de colesterol y presión arterial.

(12)

Es necesario investigar nuevas causas que puedan explicar la etiología de la aterosclerosis. Existen evidencias que relacionan la resistencia a la insulina (RI), hiperinsulinemia con aterosclerosis. (148) (199) (50) (61) (48)

La diabetes tipo 2 es el factor de riesgo individual que con más frecuencia se asocia a enfermedades cardiovasculares, el 80% de los diabéticos tipo 2 mueren por complicaciones ateroscleróticas, el 75% fallece de cardiopatía isquémica y el 25% restante por accidente cerebro vascular o arterial periférico. (26) (27) (79)

La diabetes tipo 2 se asocia con diversos grados de RI y con un estado de hiperinsulinemia compensadora que subyace por varios años. (47) (197)

El progresivo aumento de la obesidad en los niños y adultos jóvenes, los hábitos alimentarios ricos en hidratos de carbonos y grasas, sumados al sedentarismo se han convertido en factores desencadenantes del síndrome de resistencia a la insulina.

La detección de RI-hiperinsulinemia en edades tempranas de la vida permitiría mejorar la sensibilidad a la misma mediante la aplicación de medidas higiénico dietéticas o utilizando drogas sensibilizantes de la insulina, evitando las complicaciones causadas por el estado de hiperinsulinemia.

TEORIAS DE LA ATEROSCLEROSIS.

La arterioesclerosis es una denominación genérica que alude al engrosamiento y endurecimiento de la pared arterial, fue descrita en 1833 por el profesor de anatomía patológica J. F. Loebstein. (141)

La aterosclerosis del griego athero (masa o pure) y skleros (duro), denominada de esta manera por Félix Marchan(142) en 1904, es una forma de arteriosclerosis porque produce endurecimiento y pérdida de la elasticidad de las arterias y se distingue por la formación focal de ateroma en la pared de la arteria, constituido por depósitos anormales de lípidos, células musculares lisas (CML) y tejido fibroso, que desorganizan la estructura de la pared arterial alterando la función de los vasos, reduciendo en forma variable la luz arterial y en consecuencia el flujo sanguíneo.

Desde que Kart von Rokitansky (1852) desarrollara la teoría de la “**incrustación**” y Rudolf Virchow (1862) la teoría de la “**insudación**”, numerosas investigaciones fueron realizadas para poder explicar la etiopatogenia de la aterosclerosis.

El estudio de Framingham (Massachusset EEUU) (205) iniciado en 1948 demostró que la presencia de colesterol elevado, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, sexo y edad, se correlacionaban con la enfermedad aterosclerótica., denominándoselos factores de riesgo.

En el año 1972 se diseñó el estudio más grande sobre intervención en los factores de riesgo MRFIT (multiple risk factor intervention trial) (191) demostrando que la supresión o disminución de los factores de riesgo se asociaba con reducción de eventos cardiovasculares.

A los factores de riesgo tradicionales se le han agregado nuevas causas que se encuentran relacionadas a la enfermedad aterosclerótica:

- La hiperhomocisteinemia, con elevación superior a un 25% de su valor basal, constituiría un riesgo para enfermedad aterosclerótica. (25) (122) (129).

- La proteína C reactiva predijo eventos cardiovasculares en el Physicians Health Study. (159)

- Diversas investigaciones avalan el rol de los factores de coagulación y hemostáticos como disparadores de eventos cardiovasculares. (162).

- Se incluyen también diversos gérmenes como clamidias, helicobacter pilori y bacteroides gingivalis. (163) (54) (179)

En 1988 Gerald M. Reaven (156). En la conferencia anual de la American Diabetes Association (ADA) informo sobre la integración del síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina, describiendo la asociación de diversos grados de intolerancia a la glucosa, obesidad, hipertensión arterial esencial y dislipidemia, como sus principales componentes, atribuyendo a la RI el mecanismo fisiopatológico de este síndrome. La RI y su consecuencia la hiperinsulinemia se relaciona con las ECV en forma independiente de los otros componentes del síndrome X o metabólico. (56) (151) (105) (64).

INSULINA

Es la hormona anabólica mas potente del cuerpo humano, interviene en el desarrollo y crecimiento celular, en la regulación del metabolismo hidrocarbonado, lipídico y proteico. La insulina es un polipéptido compuesto por 51 aminoácidos, tiene un peso molecular de 5.8 KDa, es sintetizada por las células beta del páncreas en forma de pre prohormona.

La molécula de insulina está conformada por dos cadenas peptídicas A y B, unidas entre si por puentes disulfuros (S-S) en posición A 7-B 7 y A 20- B 19. La cadena A posee 21 aminoácidos y un puente disulfuro entre los aminoácidos 6 y 11, la cadena B de 30 aminoácidos presenta uniones disulfuro entre los aminoácidos B22 y B26, constituyendo las mismas la parte biológicamente activa de la molécula de insulina. (37)

CINÉTICA DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

La secreción de insulina es un proceso complejo en el que intervienen compuestos hormonales y no hormonales capaces de regularla. La glucosa, aminoácidos, ácidos

grasos y cuerpos cetónicos, inducen la secreción de insulina; diversas hormonas como glucagon, péptido gástrico intestinal y neurotransmisores como acetilcolina, estimulan su liberación, en cambio la adrenalina y somatostatina la inhiben.

El estímulo mejor estudiado y más importante para inducir la secreción de insulina es la glucosa, cuando los islotes pancreáticos perciben una elevación en el nivel de glucosa sanguínea que se mantiene constante por encima de 100mg /dl, se produce una respuesta insular inmediata, alcanzando su pico máximo a los pocos minutos, constituyendo la primer fase de secreción de insulina; la magnitud de esta depende de la situación basal del islote, la concentración de glucosa y la velocidad del cambio. Luego sigue una segunda fase que depende de la metabolización o aclaración de la glucosa en sangre (52). Todo este proceso se produce a través de un complejo mecanismo intracelular. La insulina una vez liberada al torrente circulatorio, ejerce sus acciones metabólicas y mitóticas a través del receptor de insulina, ubicado en la superficie celular.

RECEPTOR DE INSULINA

El receptor de insulina es una glicoproteína perteneciente a la familia de los receptores con actividad de tiroxina cinasa, el gen del receptor de insulina está localizado en el brazo corto del cromosoma 19 y está constituido por 22 exones distribuidos a lo largo de 150 Kb. Su transcripción da lugar a una proteína precursora que al ser procesada origina dos cadenas compuesta por 4 subunidades, 2 subunidades alfa (extracelulares) y 2 subunidades beta que tienen acción extracelular, transmembrana e intracelular (144).

Las 2 subunidades alfa están unidas entre sí por un puente disulfuro y estas a su vez unidas a las subunidades beta por puentes disulfuro formando un heterotetramero.

Los receptores de insulina se encuentran localizados principalmente en el tejido muscular, adiposo, hígado y en menor proporción, en cerebro, eritrocitos, gónadas y células endoteliales, variando el número de 40 mil en los eritrocitos a 200.000 mil en los hepatocitos y adipocitos.

MECANISMO DE ACCION MOLECULAR DE LA INSULINA.

La insulina ejerce su acción mediante la unión al receptor de insulina.

El primer paso es la unión de la insulina a la cadena alfa del receptor provocando un cambio conformacional en las cadenas alfa y auto fosforilación de las cadenas betas. (203) (103). Una vez que estas han sido fosforiladas, la actividad del receptor sobre los sustratos intracelulares está preparada para transmitir las señales.

El sustrato más importante sobre el que actúa el receptor de insulina es el IRS -1 (Insulin Receptor Substrate 1). En la molécula del ISR-1 existen al menos 22 puntos de posible

fosforilación, las proteínas IRS contienen en su región N terminal un grupo homólogo a plecktrina (PH) y otro Phospho Tyrosine Binding (PTB), ambos reconocen e interactúan con el receptor de insulina a través de la tiroxina 960, el resto de la molécula de IRS-1 interactúa con otros sustratos transmitiendo la señal a través de fosforilación en dominios específicos de estas proteínas denominados SH2 (src homology-2). (103) (114). Se conocen aproximadamente seis proteínas con dominio SH2 capaces de transmitir la señal de la insulina. Las más importantes son: la PI-3K (phosphatidyl inositol 3 kinase) y GRB2 (Grow Factor Binding Protein 2) (31). La vía GRB2 es la vía mitogénica del receptor de insulina, promueve el crecimiento y la diferenciación celular mediante la vía oncogénica ras encargadas de activar las proteínas RAF, MEK, MAPK (mitogen activated protein kinase). (119) (13) (172) (175) (168) (167). La PI3-K al ser estimulada por el receptor de insulina ejerce doble acción, interviene en el metabolismo de proteínas, hidratos de carbonos, lípidos, y controla la mitosis por intermedio de la mitogen activated protein kinase phosphatase (MAP - I), que regula mediante un mecanismo de retroalimentación la actividad de la MAPK. (13) (106) De este modo la vía de la PI-3K regula los procesos metabólicos y controla el crecimiento celular.

ACCION DE LA INSULINA

La insulina regula varios procesos metabólicos y mitóticos. Además de su conocida participación sobre la homeostasis de la glucosa, interviene en la regulación del transporte de iones, aminoácidos, metabolismo lipídico, transcripción de genes específicos, síntesis y degradación proteica y síntesis de DNA, desempeñando un rol fundamental en el almacenamiento de energía, el crecimiento y la diferenciación celular. (97) (31) (133)

ACCIÓN METABOLICA DE LA INSULINA

Hidratos de carbono

La etapa final en el control de la glucosa se efectúa por los transportadores de glucosa (GLUT). (40)

Se han identificado nueve transportadores: del uno al cinco y del ocho al once.

El GLUT 4 es el principal transportador de glucosa hacia el interior de las células musculares, hepáticas y adipocitos. (49).

En ausencia del estímulo de insulina el GLUT4 se encuentra secuestrado intracelularmente en vesículas. La PI3-K por acción de la insulina induce el movimiento del GLUT 4 hacia la membrana plasmática, de donde transporta la glucosa hacia el interior de la célula. (98) (110)

La insulina aumentaría la captación, utilización y almacenamiento de glucosa en todos los tejidos del cuerpo. La insulina favorece los depósitos de glucógeno por aumento de la actividad de la glucógeno sintetasa y la glucocinasa e impide su degradación al inhibir la fosforilasa hepática y la glucosa 6 fosfatasa.

Lípidos

La insulina estimula la síntesis de ácidos grasos en el tejido hepático siguiendo la vía glucolítica en el ciclo del ácido tricarboxílico al aumentar la disponibilidad de citratos e isocitratos que estimulan la vía lipogénica, predominantemente por la actividad de la acetil CoA - carboxilasa. (187)

La síntesis de ácidos grasos estimulada por la insulina tiene lugar principalmente en el tejido hepático, desde allí son transportados en forma de lipoproteínas de muy baja densidad al tejido adiposo, almacenándose en forma de triglicéridos.

Proteínas

La insulina incrementa la reserva proteica al menos por cuatro mecanismos

- Aumentando los aminoácidos en los tejidos.
- Aumentando la síntesis proteica.
- Disminuyendo el catabolismo proteico.
- Reduciendo la oxidación de los ácidos grasos. (177)

INSULINA Y CRECIMIENTO CELULAR

Todas las células están capacitadas para duplicar su material genético, pueden dividirse y formar células hijas, las células a su vez poseen la capacidad de formar proteínas a partir del ADN.

Estos procesos de duplicación del material genético y transcripción o generación del intermediario (ARN) para la síntesis de proteínas forman parte del ciclo celular.

Control del ciclo celular:

La regulación del crecimiento y la división celular, es controlada por un complejo enzimático de proteínas quinasas denominadas ciclinas (cdK). (11). En el ciclo celular existen puntos de restricción que impiden la continuación del ciclo celular si la célula no ha alcanzado el suficiente tamaño, carece de nutrientes, presenta lesiones en el ADN o recibe señales químicas externas.

Existe una interrelación entre las células que están en fase 0 o células quiescentes y las que entran en el ciclo celular o células proliferantes (139). Estos cambios son regulados por la acción de sustancias de origen proteico que actúan a través de sus receptores de membrana llamados factores de crecimiento y citoquinas

Factores de crecimiento

Se denominan factores de crecimiento a un grupo de sustancias polipeptídicas de 50 a 100 aa, que tienen la capacidad de estimular o inhibir el crecimiento celular. (70)

Los factores de crecimiento ejercen sus funciones a través de receptores de membrana localizados en la superficie celular, éstos últimos presentan en su constitución proteica un dominio extracelular que reconoce a cada factor de crecimiento y se ligan a un dominio orientado hacia el citoplasma, mediante el cual envía señales hacia el interior de la célula para detener o estimular la división celular. (120)

Los receptores de los factores de crecimiento que más se han estudiado son los que poseen actividad tirosin quinasa, protein fosfatasa, o con actividad guanilil ciclase. (128)

Receptores con actividad tirosin quinasa (RTQ)

Los RTQ son proteínas de membrana de 600 a 1100 aa con un solo dominio transmembrana y dominios catalíticos con actividad intrínseca de cinaza de tiroxina. (120)

Los RTQ tienen en común, que inducen la transfosforilación del receptor en tiroxina, la tiroxina fosforilada desencadena señales que inducen cambios en la diferenciación y proliferación de las células. Los RTQ son activados por factores de crecimiento como la insulina, factor de crecimiento de los fibroblastos (FCF), factor de crecimiento de la epidermis, (FCE), factor de crecimiento derivados de las plaquetas (FCDP), factor de crecimiento insulino símil (FCI), y factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV).

FACTORES DE CRECIMIENTO CON ACTIVIDAD TIROSIN QUINASA

Insulina

Es una hormona anabólica que además de controlar varios procesos metabólicos tiene acción mitogénica. La insulina promueve el crecimiento celular por el brazo mitogénico vía MAPK y lo controla por el brazo metabólico mediante la acción de la PI-3K sobre la MAP-1 que regula la actividad de la MAPK. (13) (106)

Esta demostrado que la insulina en condiciones normales protege la pared arterial por los siguientes mecanismos:

- Estimulando la producción de oxido nítrico en el endotelio. (170) (182).
- Manteniendo en estado en estado de quiescencia a las CML y regulando su migración. (196) (99)
- Ejerciendo el control sobre el efecto proliferativo que tienen sobre las CML el FCDP, FCEV y el FCF. (93) (102)

Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FCDP).

El FCDP participa en la embriogénesis en particular en el desarrollo de los riñones, vasos sanguíneos, pulmones y sistema nervioso central, estimula la mitosis de las CML, fibroblastos y otros tipos celulares, aumenta la síntesis de colágeno, incrementa los niveles intracelulares de calcio y activa la proteinquinasa. (6)

Factor de crecimiento insulino similar (FCI)

Es un polipéptido de 70 aminoácidos cuyo peso molecular es de 7650 Dalton, forma parte de los factores de crecimiento insulino similares. (86)

Se han descrito dos polipéptidos FCI-1 e FCI-2, ambas moléculas tienen un 50 % de similitud con la secuencia de aminoácidos de la insulina, se sintetizan en la mayoría de los tejidos del cuerpo principalmente en hígado, placenta, CML, corazón y cerebro.

La principal acción biológica consiste en la estimulación y regulación del crecimiento de los tejidos, mediante su acción mitogénica directa y sinérgica con la hormona del crecimiento y con el FCDP.

Factor de crecimiento epidérmico (FCE)

El FCE es una proteína de cadena simple con un peso molecular de 6000 Da compuesta por 53 aminoácidos. (60)

Se sintetiza en los riñones, glándulas salivales, plaquetas, líquido amniótico y cefalorraquídeo.

La acción biológica principal es la estimulación del crecimiento celular a través de la síntesis de A D N en las células epiteliales y fibroblastos.

Factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV)

Es una molécula secretada como hemodímero, con un peso molecular de 34KDa, pertenece a la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, con el que comparten una homología en la secuencia de aminoácidos de un 20%. (60)

Su acción biológica la ejerce a través de receptores que activan dominios intracelulares con actividad tirosin quinasa, produciendo una cascada de señales, que activan la MAPK, encargada de la mitosis de células endoteliales, del músculo liso del útero, mamas, ovarios y próstata.

Factor de crecimiento de los fibroblastos. (FCF)

Los FGF constituyen un grupo de polipéptidos de al menos nueve miembros que comparten una homología de 30-70% en la secuencia primaria de aminoácidos. (60)

Ejercen su acción a través de receptores específicos. El enlace del FCF al receptor activa el dominio con actividad tirosina quinasa, induciendo la fosforilación del receptor y

la transcripción de genes con la consecuente respuesta biológica, promoviendo el crecimiento de CML, endotelio, células epiteliales, fibroblastos y una marcada respuesta angiogénica.

RESISTENCIA A LA INSULINA (RI)

La RI se puede definir como la disminución total o parcial por parte de los tejidos a la acción biológica de la insulina. (87) (180) (155) (135)

Esta afección se produce por la mutación del gen que codifica la proteína que forma el receptor de insulina. Se han reconocido más de 50 mutaciones del gen que codifica el receptor de insulina localizado en el cromosoma 19. (131) (190)

Fisiopatología de la resistencia a la insulina

La RI puede ser de diversos grados y en distintos niveles de su señal de acción, se puede localizar en el pre receptor, receptor o post receptor. (87)

La alteración más común se encuentra en el post receptor a nivel de la PI-3K, esta alteración dificulta la normal captación y oxidación de la glucosa, produce modificaciones en el perfil lipídico y pérdida sobre el control de la MAPK, con la consiguiente proliferación de CML. (76) (17)

Los trabajos de Jian (95) y Cusi (39) demostraron que la resistencias a la acción de la insulina puede ser selectiva, se puede bloquear la vía PI-3K que interviene en la regulación de los procesos metabólicos y en el control de la mitosis y permanecer indemne la vía de la MAPK que estimula la proliferación celular.

La resistencia selectiva a la acción de la insulina vía PI3K produce disminución en la activación de los transportadores de glucosa fundamentalmente el GLUT 4 (76) causando hiperglucemia e hiperinsulinemia, además de originar la pérdida sobre el control de la mitosis por falta de estímulo de la PI3K sobre la MAP-1.

El brazo mitogénico al permanecer indemne se encuentra sobre estimulado por la hiperinsulinemia compensadora, induciendo mediante la vía de la MAPK la proliferación descontrolada de las CML. (118)

La RI produce alteraciones en el perfil de los lípidos (10) (20) caracterizadas por altos niveles de triglicéridos, descenso en los niveles de colesterol HDL, leve aumento de del colesterol LDL con partículas pequeñas y densas, con poca modificación del colesterol total.

Es conocido que aproximadamente el 50% de las personas hipertensas esenciales son insulino resistentes (100) y que la RI produce aumento del tono simpático (111) retención renal de sodio (41), hipertrofia del músculo liso vascular y aumento de la

actividad de los intercambiadores sodio / hidrogeno como principales mecanismos responsables de hipertensión arterial.

En síntesis la RI-hiperinsulinemia genera entre otras alteraciones cambios metabólicos, hemodinámicos y en la proliferación celular.

DIAGNOSTICO DE RESISTENCIA A LA INSULINA

Los siguientes procedimientos son los que mas frecuentemente se utilizan para el diagnostico de RI:

- Clamp euglucémico hiperinsulinemico. (43)
- Prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa o modelo mínimo de Bergman. (16)
- Homeostasis Model Assessment (HOMA). (125)
- Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) con determinación simultanea de insulina. (150) (23)

ATEROSCLEROSIS y CAMBIOS EN LA PARED ARTERIAL

Anatomía de la pared arterial

La pared arterial presenta desde el interior a la periferia de la arteria tres capas: **íntima, media y adventicia**, diferenciándose las mismas en su estructura y fisiología.

La capa íntima tiene un espesor que es equivalente a la sexta parte del espesor total de la arteria, está compuesta por el endotelio en su cara luminal y por la membrana limitante interna en su lado parietal,

La capa media se encuentra separada del endotelio por la membrana limitante interna y con la adventicia por la limitante externa. Las membranas limitantes interna y externa están constituidas mayoritariamente por CML y por una matriz extracelular que incluye láminas de fibras elásticas, fibras colágenas y proteoglicanos. (35)

La capa media esta compuesta por CML, estas están formadas por dos tipos de proteínas, la alfa actina específica del músculo liso y la miosina. Se distinguen dos fenotipos de CML, el contráctil y el secretor. (161) El fenotipo contráctil se caracteriza por su capacidad de respuesta a agentes inductores de vasoconstricción o vaso dilatación, regulando el tono arterial. El fenotipo secretor, predominante en las lesiones ateroscleróticas, es capaz de sintetizar y secretar citosina y factores de crecimiento.

La adventicia está constituida por tejido conjuntivo con fibras de colágeno, fibras elásticas, fibroblastos y escasas CML.

REMODELACION DE LA PARED ARTERIAL

La aterosclerosis es una forma de inflamación crónica (132) (166) (208). Se identifican en la pared arterial componentes

inflamatorios, proliferativos y trombóticos, participando células endoteliales, macrófagos, CML y linfocitos.

En 1992 Valentín Fuster y col. (66) clasificaron la progresión de la aterosclerosis en cinco fases, coincidiendo con la del comité de lesiones vasculares de la American Heart Association (A H A) basada en la clasificación de H. C. Stary (181). Estas clasificaciones tienen en común que los estadios iniciales, lesiones de tipo 1 a tipo 3, corresponden a períodos asintomáticos de la enfermedad limitados a la pared arterial sin implicar la luz. Las CML predominan en las lesiones ateroscleróticas iniciales, ocupando más del 90% del contenido celular. (124) Las CML de la capa media se activan por factores de crecimiento que transforman a las contráctiles en secretoras, esta activación se produce al unirse los factores de crecimiento a los receptores de membrana de las CML, perteneciente a la familia de las tirosin quinasa, estos son los encargados de inducir la mitosis a través de la MAPK. (161) (124)

En su estadio inicial la aterosclerosis no compromete la luz del vaso, la enfermedad se desarrolla en la capa media de la pared arterial, remodelándose excéntricamente hasta ocupar un 40% del área delimitada por las láminas limitante interna y externa produciendo una expansión compensadora. Luego de exceder ese porcentaje la arteria comienza la remodelación concéntrica estrechando la luz del vaso. (74)

La alteración de la pared arterial a expensa del incremento en el espesor íntima-media ha sido reconocido como el estadio inicial de la aterosclerosis. (130) (15) (59) (137)

Su asociación con accidentes isquémicos cardíacos y cerebrales han ubicado el aumento del espesor íntima media como un fuerte predictor de los mismos. (48)

VALORACION DE LA PARED ARTERIAL CON ULTRASONIDO

El ultrasonido de superficie es un método útil para valorar la pared arterial. (165)

Pignoli y colaboradores estudiaron con ultrasonido modo B la pared de las arterias de cadáveres y la compararon con las imágenes de sujetos vivos, detallando las características ecográficas y su correlación con la anatomía del vaso.

Basados en estas investigaciones describieron en la pared de la arteria el clásico patrón de doble línea separado por un espacio anecoico o hipoecoico, corroborando que el mismo pertenece al espesor íntima media de la arteria. (147)

Diversos estudios epidemiológicos y trabajos de investigación utilizaron el ultrasonido de superficie para valorar el EIM de las arterias carótidas y utilizarlo como marcador temprano de aterosclerosis y predictor de eventos cardiovasculares. (85) (84) (73) (136) (24).

OBJETIVOS

1- RELACIONAR EL NIVEL DE INSULINA EN SANGRE CON EL ESPESOR INTIMA MEDIA DE LA PARED ARTERIAL EN DOS GRUPOS DE SUJETOS JOVENES NO DIABETICOS, HIPERINSULINEMICOS Y NORMOINSULINEMICOS.

2- ANALIZAR LA ASOCIACION ENTRE EL HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT (H O M A) Y EL ESPESOR INTIMA MEDIA DE LA PARED ARTERIAL EN AMBOS GRUPOS.

3- COMPARAR COLESTEROL TOTAL, COLESTEROL HDL, COLESTEROL LDL, INDICE CINTURA CADERA, PRESION ARTERIAL, INDICE DE MASA CORPORAL Y ACIDO URICO, ENTRE AMBOS GRUPOS INVESTIGADOS Y SU ASOCIACION CON EL ESPESOR INTIMA MEDIA DE LA PARED ARTERIAL.

MATERIAL Y MÉTODO

POBLACIÓN

Se estudiaron noventa y ocho sujetos de ambos sexos con edades comprendidas entre 18 y 35 años. Cincuenta y nueve presentaron criterios de hiperinsulinemia (grupo estudio) y treinta y nueve de normoinsulinemia (grupo control).

A-. Hiperinsulinemicos (Grupo estudio): integrado por 59 sujetos (39 hombres y 20 mujeres), con edad promedio de 27 años.

Criterios de inclusión:

1. Insulinemia en ayunas superiores a los valores de referencia (VR) según el método IRMA. (90)
2. Insulinemia a los 120 minutos, luego de una carga oral de solución glucosada superior a los VR según el método IRMA. (90)
3. La suma de los valores de las cuatro determinaciones: ayunas, 30, 60, y 120 minutos luego de una carga oral de solución glucosada; superior a la sumatoria de los VR según el método IRMA. (90)

Criterios de exclusión:

- a) -Padecer diabetes tipo 1 o tipo 2 de acuerdo a los criterios de la O M S. (209)
- b) -Estar recibiendo tratamiento con drogas hipotensoras, hipolipemiantes o sensibilizantes de la insulina

B-. Grupo control: integrado por 39 sujetos (21 hombres y 18 mujeres) con edad promedio de 26 años, clínicamente sanos.

Criterios de exclusión:

- a) -. Tener valores de insulinemia, en ayunas superiores a los VR según método IRMA. (90)
- b) - Insulinemias, luego de una carga oral de solución glucosada a los 120 minutos, superior a los VR según método IRMA. (90)
- c) - Presentar en la sumatoria de las cuatro determinaciones ayunas, 30, 60, y 120 minutos, luego de una carga oral de solución glucosada, insulinemias superiores a los VR según método IRMA. (90)

- d) - Padecer diabetes tipo 1 o tipo 2 según criterios de la OMS (209), u otra alteración que se asocie con estados de hiperinsulinemia,
- e)-Estar recibiendo tratamiento con drogas hipotensoras, hipolipemiantes o sensibilizantes de la insulina.

Técnica

Todos los sujetos fueron citados al lugar de la entrevista con ayuno nocturno de 12hs, debiendo interrumpir la medicación que pudiera alterar las determinaciones de laboratorio 48 horas antes.

Se recomendó descanso nocturno reparador, permanecer inactivo las horas previas al estudio y en el transcurso del mismo y hacer vida normal los días previos.

Se tomaron muestras de sangre venosa periférica en ayunas determinando: Insulinemia, glucemia, colesterol total (col-total), colesterol HDL (col-HDL), colesterol LDL (col-LDL), triglicéridos (TG) y ácido úrico.

Las determinaciones de col-total, col-HDL, col-LDL, ácido úrico, TG y glucemia se hicieron por método enzimático con reactivo Weiner utilizando un autoanalizador marca Metrolab modelo 2300.

A continuación se suministraron por vía oral 75 gramos de glucosa diluidos en 300cc de agua en un tiempo no superior a los cinco minutos.

Se determinaron en forma simultánea la glucemia e insulinemia a los 30, 60, y 120 minutos de haber ingerido la solución glucosada.

.Los dosajes de insulina se hicieron por método inmunorradiométrico IRMA, (IMMUNOTECH), que utiliza anticuerpos monoclonales de ratón que se fijan a dos epitopes de insulina humana. (90)

Los VR en ayunas y a los 30, 60, y 120 minutos luego de la carga oral de la solución glucosada son: 2,1-22 uIU/ml, 32,1-80,1 uIU/ml, 30,3-58,5 uIU/ml y 10,4-24,8 uIU/ml respectivamente. (90)

La determinación del HOMA, (125) se hizo mediante la aplicación de la formula:

$$\text{HOMA} = \frac{\text{insulinemia basal (uIU/ml)} \times \text{glucemia basal (mmol/l)}}{22.5}$$

Todos los participantes fueron valorados por médicos entrenados en clínica médica, quienes confeccionaron una historia clínica consignando datos de identificación personal, (DNI, sexo, edad), antecedentes personales patológicos y examen físico, tomándose las siguientes determinaciones antropométricas:

- Peso y talla (balanza con altímetro), sin calzado y ropa liviana.

- Índice de masa corporal. (IMC) peso en Kg. / talla².

-Índice cintura cadera (ICC) tomado con cinta métrica metálica, se determinó el perímetro abdominal con el sujeto de pie y al final de la expiración, a dos centímetros sobre el borde latero superior de la cresta iliaca y la intersección con la línea axilar media, el perímetro de la cadera fue determinado con cinta métrica metálica, con el sujeto de pie, a la altura de los trocánteres.

Se completó el examen físico con el registro de la presión arterial (PA) en posición sentada, en el brazo y luego de 15 minutos de reposo, utilizando la aparición del primer ruido para determinar la PA sistólica y la desaparición de los ruidos para la PA diastólica, siguiendo los criterios del 7 informe del Joint National Committee.(33)

Valoración de la pared arterial

Fue realizada mediante la utilización de ultrasonido de superficie en modo B con un ecógrafo de alta resolución marca Siemens y un transductor de 7.5 MHz.

Las mediciones del espesor íntima media (EIM) fueron realizadas en ambas arterias carótidas comunes (ACC) izquierda y derecha, con el sujeto en posición supina, a un centímetro proximal del bulbo carotídeo y sobre la pared posterior o ecográficamente lejana de la arteria, en forma longitudinal, transversal y en los planos anterior y lateral.

Se examinaron las arterias carótidas comunes hasta visualizar en la pared posterior o lejana, dos líneas paralelas separadas por un espacio hipoecogénico o anecoico, las mismas corresponden a las interfases lumen íntima – media y adventicia, descritas por Pignoli (147) (Fig N° 1 y 2)

Visualizada la doble línea, con una longitud superior a los 10 mm, se congeló la imagen en fin de diástole (R del electrocardiograma) efectuándose mediciones directas y grabaciones de las imágenes en video SVHS durante cinco segundos.

Las imágenes grabadas (sin los resultados de las mediciones hechas en forma directas) fueron enviadas al centro de lectura del departamento de electrónica de la Universidad Favaloro, Capital Federal, (RA).

Fig. Nº 1 Corte de la pared arterial

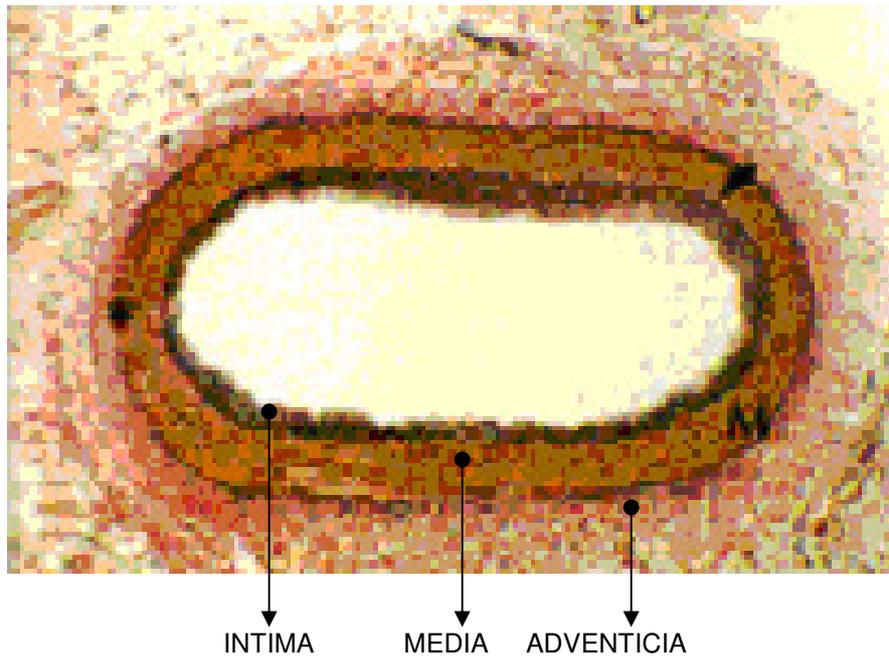


Fig.Nº 2 Imágen ecográfica de la arteria carótida común derecha



Las imágenes fueron transferidas mediante una placa de adquisición de video a una computadora (Apple Macintosh, Power PC 7100, Supertino, Calif) donde fueron almacenadas y analizadas.

El análisis fue realizado en forma automática con un software (IOTEC 2.0 IoDP, Paris) basado en la densidad de los niveles de grises y en algoritmos específicos de reconocimiento tisular, obteniéndose un valor promedio del espesor íntima media y del diámetro de la arteria. (32) (77)

Se midió el EIM de las ACC izquierda y derecha en los dos grupos (normal y estudio), tomándose en cada grupo, el mayor EIM de cada carótida para efectuar la comparación entre ambos.

Todos los sujetos estudiados con ultrasonido fueron identificados por su número de Documento Nacional de Identidad (D N I) el que fue registrado en la grabación de cada determinación del EIM.

El trabajo se realizó en el Instituto Médico Privado de Prevención y Control de Enfermedades HUMANA situado en la ciudad de Córdoba. (RA)

El mismo dispone de laboratorio de inmunoensayos, autorizado por la Comisión Nacional de Energía Atómica (C. N. E.A) y departamento de ecografía para realizar las mediciones de carótidas. Los profesionales médicos y bioquímicos que participaron en el proyecto han tenido entrenamiento previo en la determinación de las insulinemias por método IRMA y en la medición del EIM de las carótidas con ultrasonido de superficie.

TRATAMIENTO ESTADISTICO DE LOS DATOS

El grupo hiperinsulinémico (estudio) y el normoinsulinémico (control) fueron comparados mediante la prueba de Wilcoxon, este procedimiento no paramétrico compara la media de dos muestras independientes para determinar si existen diferencias entre las mismas.

La prueba se aplicó a las siguientes variables cuantitativas: IMC, ICC, insulinemia basal, a los 30, 60 y 120 minutos, glucemia basal, 30,60 y 120 minutos, HOMA, col-total, col-HDL, col- LDL, TG, uricemia, PA, sistólica y diastólica y el EIM de las ACC.

Para identificar las variables que incidieron sobre el EIM de la ACC se aplicó el análisis de regresión lineal múltiple, utilizando la selección paso a paso hacia atrás (backward eliminatio). Este método estadístico permite establecer una relación matemática entre un conjunto de covariables (regresoras) y una variable dependiente. Para evaluar el grado de ajuste del modelo de regresión se utilizó el coeficiente de determinación R^2 que mide el grado de relación existente entre las variables en estudio y la variable dependiente.

RESULTADOS

Si suponemos que las distribuciones muestreadas solo difieren por su valor medio todas ellas lo hicieron significativamente ($p < 0.05$). Las características globales de ambos grupos estudiados Hiperinsulinémicos (grupo estudio) y Normoinsulinémicos (grupo control) se muestran en la tabla N° 1 y fig. N° 3.

Tabla N° 1:

Estadística descriptiva para las variables consignadas, calculadas según si los casos correspondían a sujetos **Hiperinsulinémicos (grupo estudio)** o **Normoinsulinémicos (grupo control)**. El p- valor correspondiente a la prueba del Wilcoxon para la comparación de dos muestras independientes.

Variable	Hiperinsulinémicos (grupo estudio)					Normoinsulinémicos (grupo control)					p- valor
	n	Media	D.E.	Mín.	Máx.	n	Media	D.E.	Mín.	Máx.	
ICC	59	0.95	0.11	0.7	1.15	39	0.85	0.1	0.66	1.14	<0.0001
IMC	59	31.04 Kg/m ²	7.04	19	53.5	39	25.06 Kg/m ²	5.33	18	40.4	<0.0001
PAS	59	126.76 mmHg	11.89	100	160	39	115.44 mmHg	10.64	90	140	<0.0001
PAD	59	80.83 mmHg	9.01	60	110	39	73.95 mmHg	8.05	60	90	0.0004
Glucemia	59	0.93 g/l	0.1	0.72	1.21	39	0.86 g/l	0.08	0.64	1.04	0.0005
Glu30	59	1.56 g/l	0.31	0.75	2.4	39	1.3 g/l	0.25	0.76	1.8	<0.0001
Glu60	59	1.49 g/l	0.37	0.7	2.33	39	1.06 g/l	0.29	0.6	1.73	<0.0001
Glu120	59	1.1 g/l	0.28	0.4	1.99	39	0.82 g/l	0.17	0.54	1.33	<0.0001
Colesterol	59	203mg%	46.5	95	320	39	182.9mg%	30.80	135	250	0.0176
Col- HDL	59	0.47g/l	0.12	0.22	0.83	39	0.59 g/l	0.15	0.26	0.98	0.0001
Col- LDL	59	1.38g/l	0.61	0.23	4.3	39	1.01g/l	0.32	0.44	1.85	0.0001
Triglicéridos	59	190.78 mg/%	142.65	35	650	39	104.08 mg/%	36.54	35	212	0.0004
Uricemia	59	5.69 mg/%	1.78	2	10.6	39	4.63 mg/%	1.4	2.2	9	0.0011
InsB	59	12.77 uIU/ml	8.09	2.5	38	38	5.56 uIU/ml	3.14	0.5	14	<0.0001
Ins30	59	96.11 uIU/ml	53.06	28	220	39	46.09 uIU/ml	22.73	4.6	120	<0.0001
Ins60	59	100.88 uIU/ml	62.2	18	310	39	37.22 uIU/ml	17.99	10	90	<0.0001
Ins120	59	74.98 uIU/ml	75.33	19	400	39	14.55 uIU/ml	6.16	1.4	23	<0.0001
CarIns	59	283.74 uIU/ml	172.47	95	923	39	103.29 uIU/ml	35.25	37	190	<0.0001
HOMA	59	2.94	2.08	0.98	9.85	39	1.14	0.65	0.1	2.49	<0.0001
CIC	59	0.52 mm	0.07	0.41	0.7	39	0.43 mm	0.05	0.31	0.55	<0.0001
CDC	59	0.49 mm	0.06	0.38	0.65	39	0.43 mm	0.04	0.35	0.56	<0.0001
maxC	59	0.54 mm	0.06	0.41	0.7	39	0.45 mm	0.04	0.35	0.56	<0.0001

Al efectuarse el mismo análisis por sexo las variables muestreadas presentaron diferencias estadísticamente significativas, similares a las de la tabla global. Con

excepcion de las variables Col- total y Col- LDL entre los varones (tabla N° 2) y la uricemia en las mujeres (Tabla N° 3).

Tabla N° 2

Estadística descriptiva para las variables consignadas, calculadas según si los casos correspondían a sujetos de **sexo masculino** hiperinsulinémicos (grupo estudio) o normoinsulinémicos (grupo control). El p-valor correspondiente a la prueba de Wilcoxon para la comparación de dos muestras independientes.

Variable	Hiperinsulinémicos (grupo estudio)					Normoinsulinémicos (grupo control)					
	n	Media	D.E.	Mín	Máx	n	Media	D.E.	Mín	Máx	p- valor
ICC	44	0.96	0.10	0.70	1.15	21	0.91	0.08	0.80	1.14	0.0248
IMC	44	31.85Kg/m ²	6.71	19.00	53.50	21	27.22Kg/m ²	5.68	21.00	40.40	0.0115
PAS	44	127.41mmHg	11.00	110.00	160.00	21	118.33mmHg	10.88	100.00	140.00	0.0046
PAD	44	81.48 mmHg	8.33	70.00	105.00	21	75.24 mmHg	8.29	60.00	90.00	0.0139
GLUB	44	0.94 g/l	0.10	0.72	1.21	21	0.88 g/l	0.08	0.72	1.03	0.0317
Glu30	44	1.58 g/l	0.31	0.90	2.40	21	1.34 g/l	0.26	0.76	1.80	0.0026
Glu60	44	1.51 g/l	0.33	0.70	2.30	21	1.11 g/l	0.31	0.64	1.73	<0.0001
Glu120	44	1.08 g/l	0.27	0.40	1.72	21	0.81 g/l	0.18	0.60	1.33	0.0001
COL	44	198.07mg%	44.44	95.00	320.00	21	191.29mg%	33.76	135.00	250.00	0.5794
HDL	44	0.44 g/l	0.11	0.22	0.69	21	0.51 g/l	0.12	0.26	0.75	0.0177
LDL	44	1.35 g/l	0.59	0.23	4.30	21	1.14 g/l	0.34	0.59	1.85	0.1211
TRIG	44	205.36 mg%	152.85	35.00	650.00	21	119.05 mg%	37.45	48.00	212.00	0.0214
Uricemia	44	6.01 mg%	1.57	2.00	10.60	21	5.37 mg%	1.23	3.60	9.00	0.0176
INSB	44	13.85ulU/ml	8.24	2.50	38.00	21	5.70 ulU/ml	3.11	1.00	11.00	<0.0001
INS30	44	95.48 ulU/ml	50.18	35.00	220.00	21	49.62 ulU/ml	19.59	17.00	86.00	0.0001
INS60	44	100.23 ulU/ml	61.88	18.00	310.00	21	40.33 ulU/ml	18.03	10.00	80.00	<0.0001
INS120	44	71.98 ulU/ml	82.10	19.00	400.00	21	13.46 ulU/ml	6.42	4.00	23.00	<0.0001
CARINS	44	280.26 ulU/ml	178.77	95.00	923.00	21	108.73 ulU/ml	33.29	51.00	190.00	<0.0001
HOMA	44	3.17	2.08	0.98	9.85	21	1.26	0.70	0.19	2.49	<0.0001
CIC	44	0.53mm	0.07	0.41	0.70	21	0.44mm	0.06	0.31	0.55	<0.0001
CDC	44	0.50mm	0.07	0.39	0.65	21	0.43mm	0.04	0.37	0.56	<0.0001
maxC	44	0.55mm	0.06	0.45	0.70	21	0.45mm	0.05	0.37	0.56	<0.0001

Tabla Nº 3.

Estadística descriptiva para las variables consignadas, calculadas según si los casos correspondían a sujetos de **sexo femenino** hiperinsulinémicos (grupo estudio) o normoinsulinémicos (grupo control). El p-valor correspondiente a la prueba de Wilcoxon para la comparación de dos muestras independientes.

Variable	Hiperinsulinémicos (grupo estudio)					Normoinsulinémicos (grupo control)					
	n	Media	D.E.	Mín	Máx	n	Media	D.E.	Mín	Máx	P- valor
ICC	15	0.91	0.12	0.71	1.10	18	0.78	0.08	0.66	0.97	0.0040
IMC	15	28.66Kg/m2	7.70	19.00	48.00	18	22.55 Kg/m2	3.61	18.00	30.32	0.0103
PAS	15	124.87mmHg	14.48	100.00	160.00	18	112.06mmHg	9.56	90.00	140.00	0.0023
PAD	15	78.93 mmHg	10.85	60.00	110.00	18	72.44 mmHg	7.72	60.00	80.00	0.0475
GLUB	15	0.93 g/l	0.10	0.74	1.17	18	0.85 g/l	0.09	0.64	1.04	0.0160
Glu30	15	1.49 g/l	0.31	0.75	1.90	18	1.25 g/l	0.23	0.87	1.65	0.0170
Glu60	15	1.41 g/l	0.48	0.90	2.33	18	1.00 g/l	0.26	0.60	1.49	0.0125
Glu120	15	1.14 g/l	0.32	0.71	1.99	18	0.82 g/l	0.16	0.54	1.14	0.0006
COL	15	217.47mg/%	50.94	115.00	299.00	18	171.72 mg/%	21.27	135.00	204.00	0.0028
HDL	15	0.54 g/l	0.13	0.35	0.83	18	0.68 g/l	0.14	0.40	0.98	0.0066
LDL	15	1.46 g/l	0.67	0.34	3.10	18	0.85 g/l	0.24	0.44	1.20	0.0030
TRIG	15	148.00 mg/%	99.60	38.00	411.00	18	86.61 mg/%	27.10	35.00	128.00	0.0274
Uricemia	15	4.74 mg/%	2.08	2.00	9.00	18	3.77 mg/%	1.08	2.20	6.30	0.1986
INSB	15	9.62ulU/ml	6.97	4.40	31.00	18	5.41 ulU/ml	3.27	0.50	14.00	0.0359
INS30	15	97.96 ulU/ml	62.65	28.00	210.00	18	41.98 ulU/ml	25.89	4.60	120.00	0.0063
INS60	15	102.77 ulU/ml	65.28	24.00	240.00	18	33.58 ulU/ml	17.75	13.50	90.00	0.0008
INS120	15	83.80 ulU/ml	51.94	30.00	210.00	18	15.82 ulU/ml	5.76	1.40	23.00	<0.0001
CARINS	15	293.94 ulU/ml	157.87	102.60	552.20	18	96.94 ulU/ml	37.35	37.00	177.00	<0.0001
HOMA	15	2.29	2.02	0.98	8.90	18	1.00	0.57	0.10	2.04	0.0034
CIC	15	0.50mm	0.06	0.42	0.61	18	0.43mm	0.04	0.32	0.51	0.0009
CDC	15	0.47mm	0.05	0.38	0.57	18	0.43mm	0.04	0.35	0.52	0.0192
maxC	15	0.52mm	0.05	0.45	0.61	18	0.45mm	0.04	0.35	0.52	0.0002

La figura Nº 3 muestra en una imagen los perfiles medios de las variables estandarizadas. Esta representación tiene por objeto graficar las diferencias entre los grupos comparados.

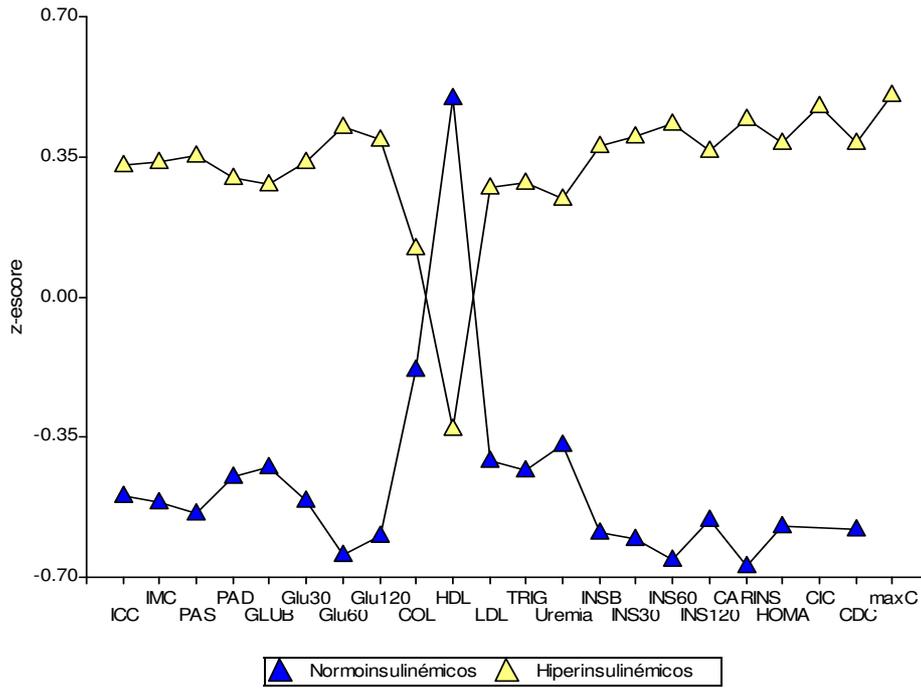


Fig. Nº 3

ANALISIS DE LOS RESULTADOS

ESPESOR INTIMA MEDIA

El valor medio del espesor íntima media de la arteria carótida común del grupo hiperinsulinémico y del grupo control mostró diferencias significativas, (Fig. Nº 4 y Nº 5) con una media del grupo hiperinsulinémico de 0.54mm vs 0.45 mm del grupo control ($p < 0.0001$).

EIM de CI-CD en mm

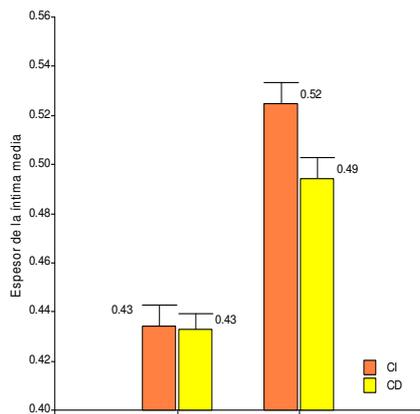


Fig. Nº 4

MaxC

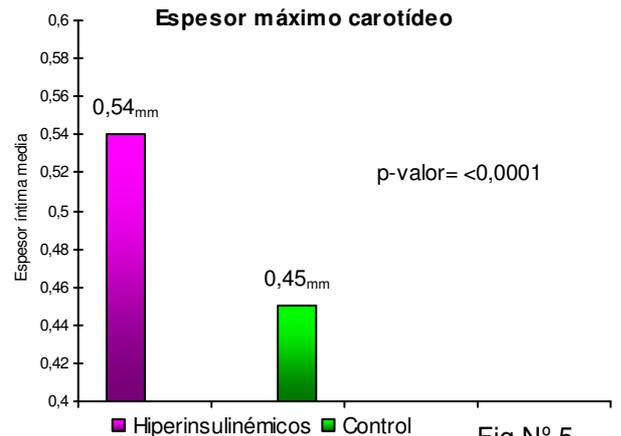


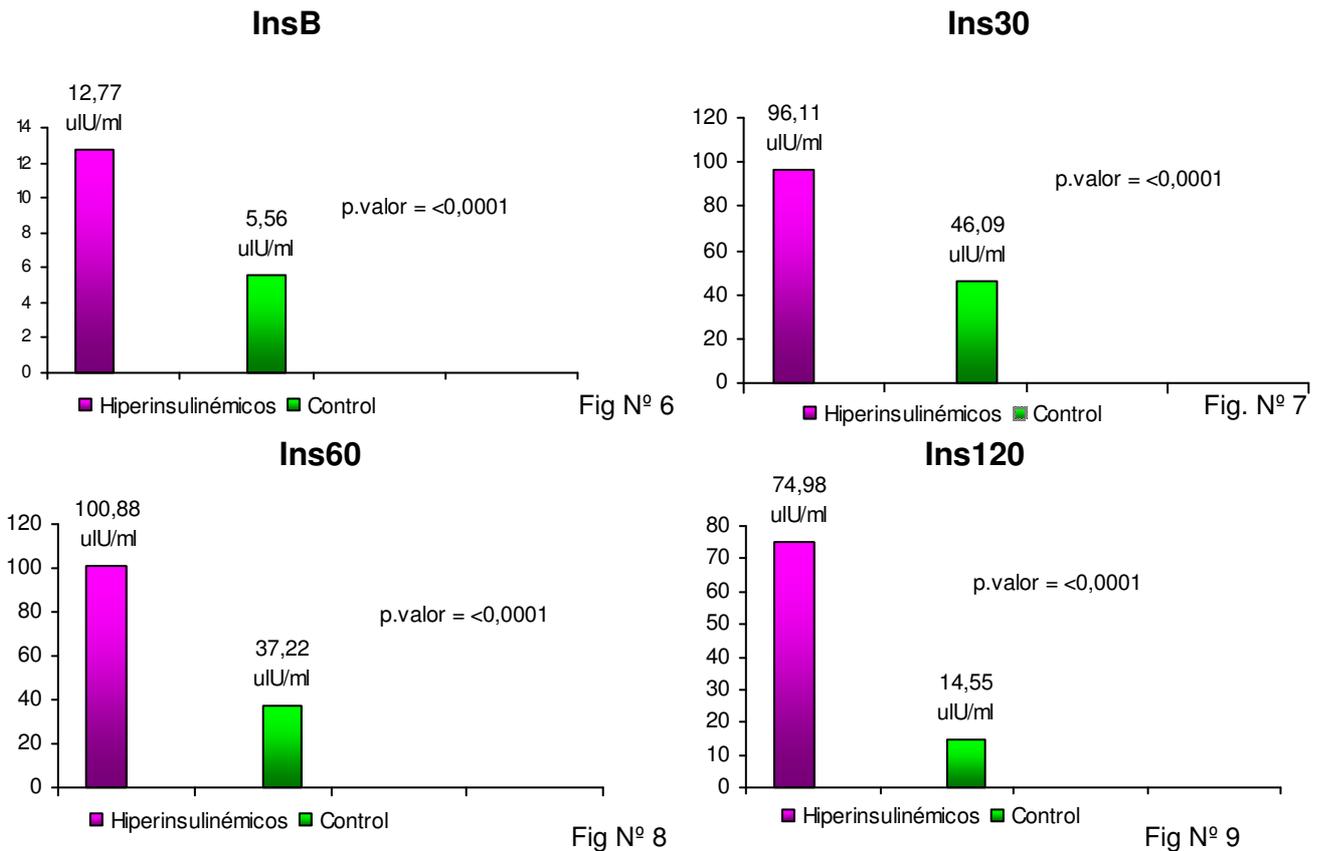
Fig. Nº 5

Prueba T (muestras apareadas)

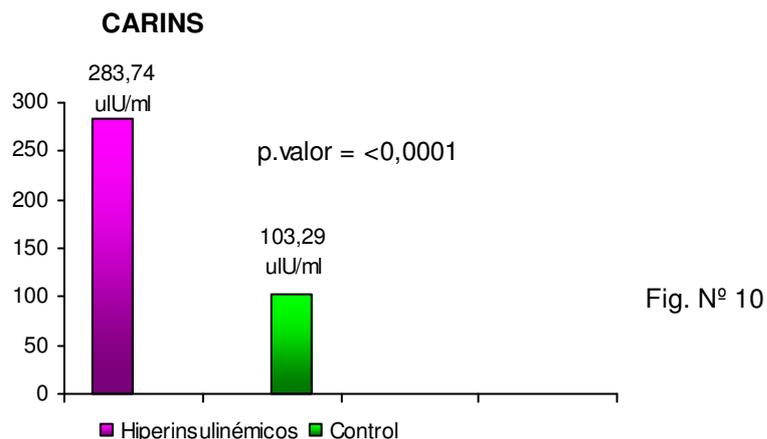
G	Obs (1)	Obs (2)	N	media (dif)	DE (dif)	T	Bilateral
HIPER	CIC	CDC	59	0.03	0.07	3.15	0.0026
CONTROL	CIC	CDC	39	1.3E-03	0.04	0.19	0.8514

INSULINEMIAS

Los valores de insulina basal, 30, 60, y 120 minutos mostraron diferencias significativas entre el grupo hiperinsulinémico y el grupo control, la media de insulina basal del grupo hiperinsulinémico fue de 12.77 uIU/ml vs. 5.56 uIU/ml del grupo control ($p < 0.001$) (Fig.Nº 6), los 30 minutos 96.11 uIU/ml vs 46.09 uIU/ml ($p < 0.0001$) (Fig.Nº 7), a los 60 minutos 100.88 uIU/ml vs 37.22 uIU/ml ($p < 0.0001$) (Fig Nº.8) y a los 120 minutos 74.98 uIU/ml vs 14.55 uIU/ml ($p < 0.0001$) (Fig.Nº 9)



La carga total de insulina (**carins**) en ambos grupos varió significativamente, con una media, del grupo hiperinsulinémico de 283.74 uIU/ml vs 103.29 uIU/ml del grupo control ($p < 0.0001$). (Fig. Nº 10)



CURVAS ROC

Las curvas ROC mostraron que la insulinemia de los 120 minutos, presentó mayor sensibilidad y especificidad para predecir hiperinsulinemia que el resto de las determinaciones de insulina. (Fig N°.11).

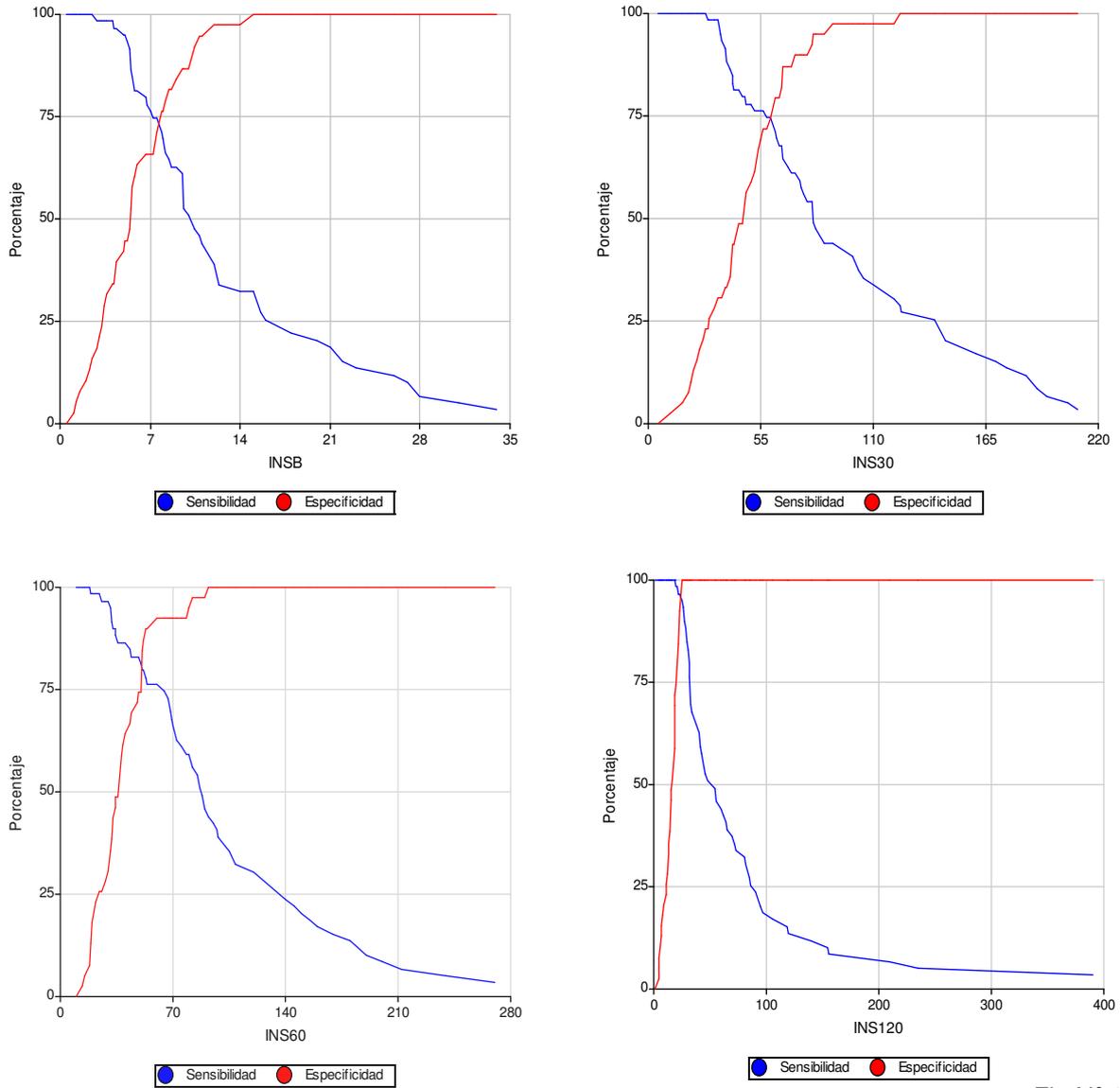


Fig.Nº 11

Variable: G

Criterio pronóstico	Área	EE	p-valor
INSB	0.8238	0.0413	<0.0001
INS30	0.8086	0.0429	<0.0001
INS60	0.8720	0.0350	<0.0001
INS120	0.9917	0.0085	<0.0001

PERFIL LIPIDICO

El perfil lipídico mostró una diferencia significativa del col-HDL con una media de 0.47g/l para el grupo hiperinsulinémico vs. 0.59 g/l en el grupo control (p- 0.0001), la media del col-LDL del grupo hiperinsulinemico fue de 1.38 g/l vs 1.01g/l, del grupo control (p- 0.0001). (Fig N^o.12)

Colesterol HDL Y LDL

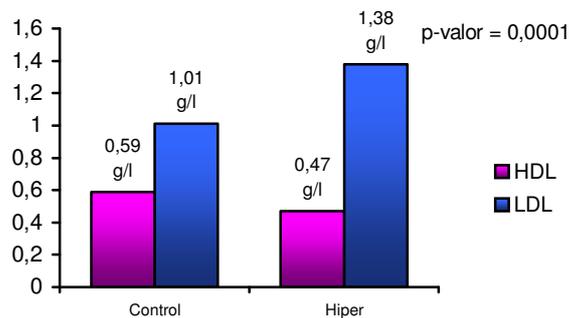


Fig.N^o 12

Los valores medios de los TG fueron en el grupo hiperinsulinemico de 190.78 mg% vs 104.08 mg% en el grupo control con (p- 0.0004) (Fig.N^o 13). El col-total presentó una media de 203 mg/% en el grupo hiperinsulinémico vs 182.86 mg% en el grupo control (p-0.0176) (Fig N^o 14)

TRIGLICERIDOS

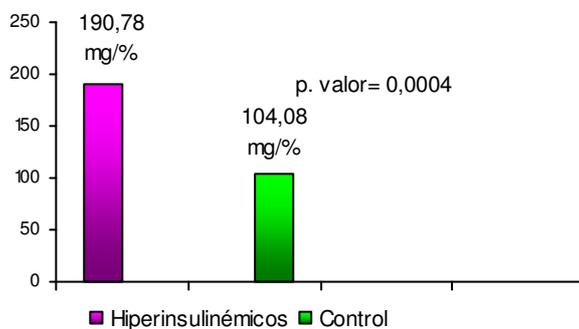


Fig N^o 13

COLESTEROL

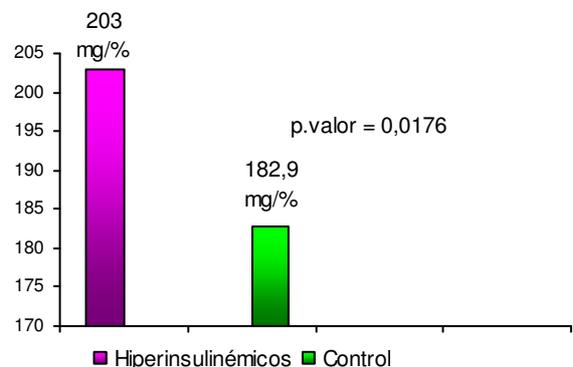


Fig. N^o14

PRESION ARTERIAL

La media de la PAS en el grupo hiperinsulinémico fue de 126.76 mm de Hg vs 115.44mm de Hg, en el grupo control ($p < 0.0001$); (fig N° 15). La PAD fue de 80.83 mmHg, en los hiperinsulinemicos vs 73.95 mm Hg en el grupo control ($p = 0.0004$) (Fig.N° 16).

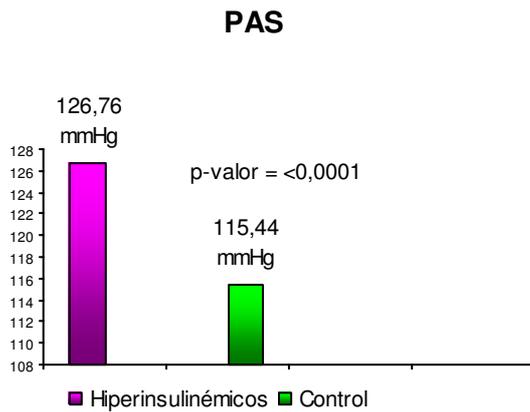


Fig. N° 15

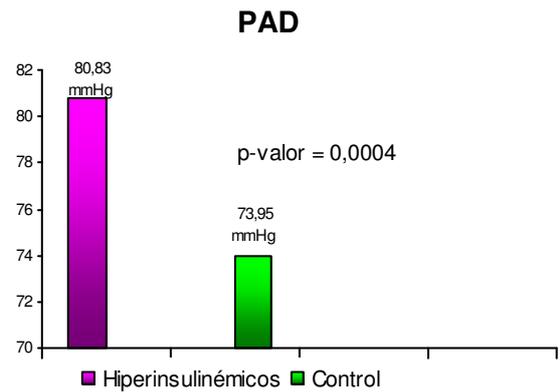


Fig.N° 16

Los IMC e ICC variaron significativamente, en ambos grupos con una media para el IMC en el grupo hiperinsulinémico de 31.04 Kg/m² vs. 25.06 Kg/m² en el grupo control ($p < 0.0001$), (Fig.N° 24), mientras el ICC presentó una media de en el grupo hiperinsulinemico de 0.95 vs 0.85 en el grupo control ($p < 0.0001$) (Fig. N° 25)

INDICE DE MASA CORPORAL- INDICE CINTURA CADERA

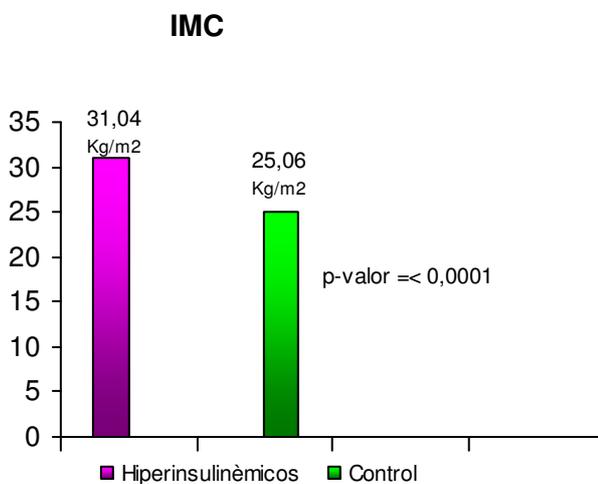


Fig.N° 17

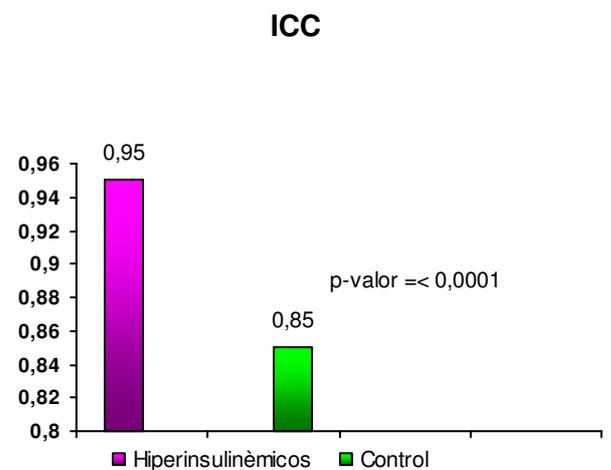


Fig N° 18

GLUCEMIAS

Las cuatro determinaciones de glucemia variaron significativamente en ambos grupos, los valores medios para el grupo hiperinsulinémico y el grupo control fueron: glucemia basal 0.93 g/l vs. 0.86 g/l ($p=0.0005$); (Fig. N° 18), a los 30 minutos 1.56 g/l vs. 1.30 g/l ($p<0.0001$) (Fig. N°19), a los 60 minutos 1.49 g/l vs. 1.06 g/l ($p<0.0001$) (Fig. N° 20) y a los 120 minutos 1.1g/l vs 0.82 g/l ($p<0.0001$). (Fig.N° 21).

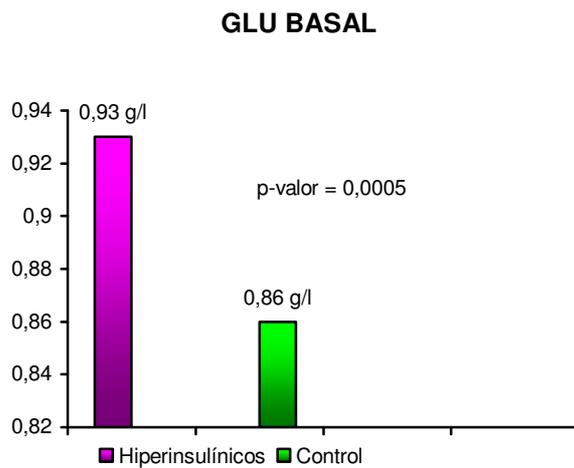


Fig.N° 18

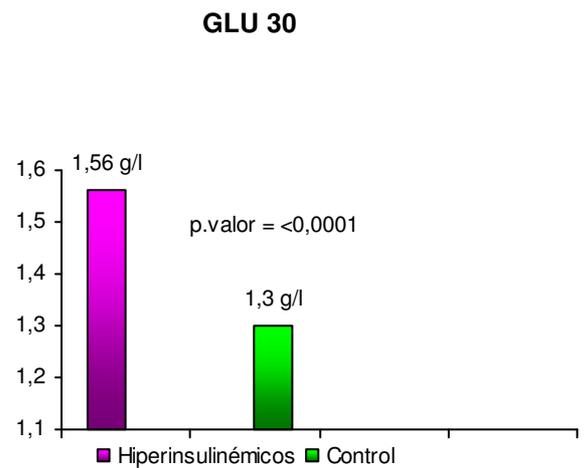


Fig. N° 19

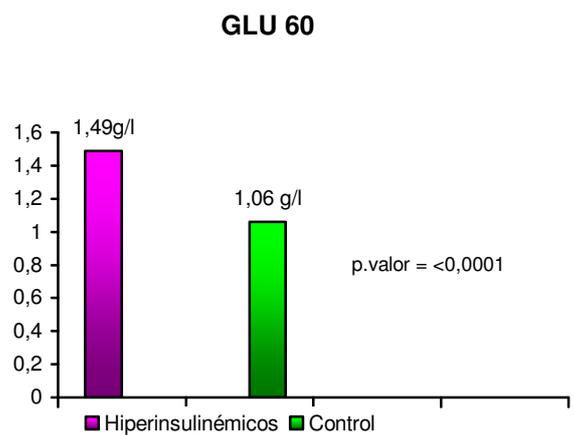


Fig. N° 20

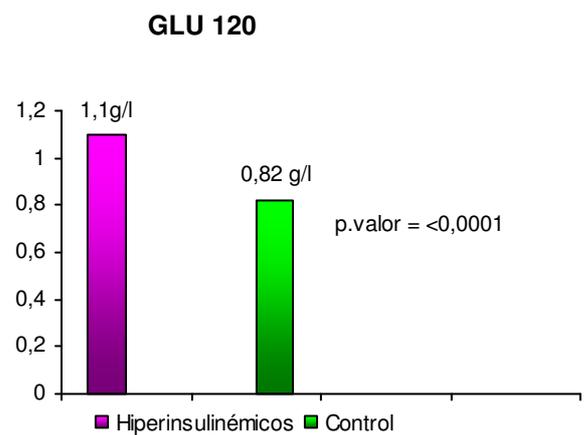


Fig. N° 21

URICEMIA

Los valores de uricemia de los sujetos hiperinsulinémicos fue de 5.69 mg/% vs 4.63 mg/% del grupo control (p-valor 0.0011), (Fig.Nº 22).

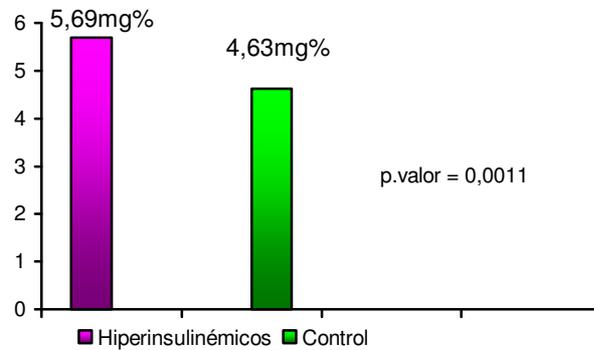


Fig.Nº 22

HOMA

La diferencia del Homeostasis Model Assessment HOMA entre los grupos fue significativa con un valor medio para el HOMA en los hiperinsulinémicos de 2.94 vs 1.14 en el grupo control (p-<0.0001). (Fig. Nº 23)

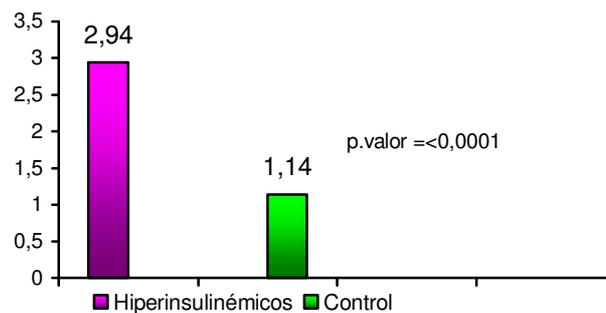


Fig Nº. 23

ANÁLISIS DE REGRESION LINEAL

Para identificar las variables que más incidieron en el aumento del EIM de la pared arterial, se analizó en todos los sujetos hiperinsulinémicos (grupo estudio) y normoinsulinémicos (grupo control) la relación entre el EIM de la ACC representadas por **maxC**, con insulinemia, sexo, edad, ICC, IMC, PA, col- total, col-HDL, col- LDL, TG, glucemia y ácido úrico.

El análisis se realizó mediante regresión lineal múltiple utilizando selección paso a paso hacia atrás (backward elimination) para seleccionar el modelo más simple. La síntesis de este análisis se presenta en la tabla N° 4.

Tabla N°4

Variable	N	R²	R² Aj	ECMP
maxC	98	0.543	0.528	0.002

Coeficientes de regresión y estadísticos asociados

Coef	Est.	EE	LI (95%)	LS 95%)	T	p-valor	CpMallows
const.	0.210	0.045	0.121	0.298	4.699	<0.0001	
EDAD	0.004	0.001	0.002	0.006	3.493	0.0007	15.083
ICC	0.170	0.047	0.076	0.263	3.592	0.0005	15.780
INSULI NEMIA	0.063	0.011	0.041	0.084	5.747	<0.0001	35.693

El modelo seleccionado incluyó los niveles elevados de insulina en sangre, la edad y el ICC, como las tres variables que más incidieron en el aumento del EIM de las ACC. La determinación del modelo fue superior al 50% ($R^2 = 0.54$).

Estas tres variables, explicaron en el 54% de los casos la variación del EIM de las ACC.

DISCUSIÓN

Stout y Vállanse Owen demostraron hace más de cuarenta años la acción aterogénica de la insulina (186) (185). En la actualidad la asociación entre hiperinsulinemia y aterosclerosis es motivo de debate. (94) (62) (169) (206) (184)

Numerosos trabajos epidemiológicos prospectivos han investigado la relación entre niveles elevados de insulina en sangre y ECV aterosclerótica (148) (199) (50) (149) (53) (61), encontrando una asociación positiva. Otros estudios (200) (192) (158) no encontraron relación y pocos encontraron relación inversa (58) (116),

Los desiguales resultados obtenidos se pueden explicar al menos por tres motivos:

- 1) Aspectos metodológicos en la determinación de insulina.
- 2) El tamaño de las muestras analizadas y los procedimientos estadísticos aplicados.
- 3) Diferencias en las características de la población estudiada.

En este trabajo se investigo la relación que tiene la insulina en sangre con los cambios producidos en el EIM de la ACC en sujetos jóvenes hiperinsulinémicos (grupo estudio), comparándolo con los de sujetos jóvenes normoinsulinémicos (grupo control).

Pocos estudios han sido publicados sobre la relación entre insulinemia y EIM de la ACC, en jóvenes de 18 a 35 años de edad, de ambos sexos, no diabéticos y que hayan sido comparados con grupo control.

De Pergola y col. (46) estudiaron 86 mujeres premenopáusicas con edades comprendidas entre los 18 y 31 años; 28 de las mismas con IMC normal, el resto con sobrepeso u obesidad. Se determinó insulinemia y se midió el EIM en la ACC, mostrando un incremento significativo del EIM en las mujeres hiperinsulinémicas.

En el Bogalusa Herat STUDY (194) se estudiaron 507 sujetos con síndrome metabólico (SM) diagnosticado, por los criterios de la National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEPIII) y la World Health Organization, (WOH)) con edades comprendidas entre 20 y 38 años, con una media de 32 años, reportando una significativa correlación entre el SM y el aumento en el EIM de las arterias carótidas.

Existen diversos métodos para diagnosticar RI. El Clamp euglucémico hiperinsulinémico (43) es el procedimiento más preciso y aceptado para valorar RI. Se basa en la infusión de glucosa por vía endovenosa hasta lograr la estabilización de la glucemia,

mientras se mantiene un suministro constante de insulina, cuanto mas glucosa se suministra mayor es la insulinosensibilidad o a la inversa cuando menos glucosa se infunde mayor será la insulinoresistencia.

El modelo mínimo de Bergman (16) esta basado en un modelo mínimo computarizado, simulando el comportamiento normal de la insulina, en el que luego de una infusión endovenosa de 0.3 g/Kg. de glucosa a cada insulinemia le corresponde una glucemia estimada.

Los métodos del clamp euglucémico y el modelo mínimo de Bergman son los mas sensibles y específicos para el diagnostico de RI, presentando alta correlación entre si, con una variabilidad entre pacientes inferior al 10%.

Modelo homeostático (HOMA) (125) es un modelo matemático proyectado sobre un nomograma. El fundamento de este método se basa en la regulación que ejerce el hepatocito sobre la liberación de insulina, dependiendo la misma de el grado de sensibilidad que tengan los hepatocitos a la acción de la insulina, regulando de esta manera la insulinemia y glucemia en ayunas.

Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) con dosaje simultáneo de insulina basal, 30, 60, y 120 minutos es de simple implementación y de bajo costo, por estas ventajas es utilizada en la practica clínica y en importantes trabajos de investigación

Para el diagnóstico de RI-hiperinsulinemia en este estudio, se utilizó la PTOG con dosaje simultáneo de insulina, este método ha sido validado para el diagnóstico de RI por numerosos trabajos, Stumboll y col estudiaron con el clamp euglucemico hiperinsulinemico a 124 voluntarios no diabeticos a los que se les habia efectuado la prueba de tolerancia a la glucosa con dosaje simultaneo de insulina encontrando buena correlación con la insulina a los 120 minutos. $R = 0.78$ Y $p < 0.00005$ (188). Reaven comparó en 62 sujetos con PTOG normal el clamp euglucemico vs la PTOG con dosaje de insulina simultaneo encontrando $R = 0.65$ y $p < 0.001$ (157).

Ciampelli y col, confrontaron el clamp euglucemico, con varios metodos basados en la PTOG con dosaje simultáneo de insulina, en mujeres con poliquistosis ovarica, hallando buena correlacion con los índices de Avignon y Matsuda.

De Fronso. $R = 0.78$ y $R = 0.61$ respectivamente. (34). Weigensberg, comparó la PTOG con dosaje simultaneo de insulina vs el modelo minmo de Bergman en sujetos jóvenes obesos, mostrando un valor de $p < 0.001$ con $R = 0.57$ para las insulinas en ayunas y $R = 0.58$ para las insulina a los 120 minutos. (198).

Avignon, confrontó el modelo mínimo de Bergman, con insulina en ayunas y a los 120 minutos de el estímulo por vía oral con glucosa, en sujetos sanos y diabéticos tipo 2 mostrando buena correlación $R=0.92$ $p<0.0001$ y $R = 0.83$ $p < 0.05$ respectivamente. (10). Yeckel y col; (210), Yip y col; (211); Phillips y col (145); Man y col (123); Komshian y col (104), reportaron resultados similares.

Los estudios de Helsinki (148), (Busselton (199), prospectivo de París (61) y The Malmo Preventive Project (134), utilizaron cargas de glucosa con dosaje simultáneo de insulina para relacionar insulinemia con enfermedad cardiovascular aterosclerótica

La PTOG fue seleccionada por su fácil implementación, se excluyeron el clamp euglicémico hiperinsulinémico y el modelo mínimo de Bergman por su complejo procedimiento y elevados costos, que dificultan su aplicación en trabajos clínicos y epidemiológicos.

La PTOG con dosaje simultáneo de insulina permite determinar la insulinemia en estado basal (ayunas), valorar la respuesta inmediata de las células beta del páncreas frente al estímulo oral de la glucosa como expresión del estado funcional de las mismas y la cantidad de insulina requerida para metabolizar la glucosa suministrada como índice de insulino sensibilidad. (28) Todo ello como expresión de una respuesta de insulina más fisiológica que las pruebas que estimulan la insulina por vía endovenosa.

La PTOG con dosaje simultáneo de insulina aporta información sobre la localización de la RI, ya que elevados niveles de insulina en ayunas se relacionan con resistencia hepática a la insulina (28), mientras que la insulina elevada a los 120 minutos con la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos. (1) (5). Esto demostrado (1) que la resistencia periférica a la insulina precede a la hepática.

El uso de la PTOG con dosaje de insulina se encuentra limitada para diagnosticar RI-hiperinsulinemia en pacientes con diabetes tipo 2 y en los estados avanzados de intolerancia a la glucosa, esto debido al deterioro de las células beta del páncreas que impide una respuesta compensadora de insulina dificultando el diagnóstico de RI.

La determinación de la insulinemia fue efectuada por el método (IRMA), este es un método inmunoradiométrico no competitivo, que utiliza dos anticuerpos monoclonales de ratón específicos contra dos epitopes diferentes de insulina, esta característica le confiere una sensibilidad de $0.5\mu\text{U/ml}$ y alta especificidad, ya que no se fija el anticuerpo a la pro insulina y al péptido C.

El radioinmunoanálisis (RIA) es un procedimiento inmunorradiométrico competitivo, basado en la marcación con yodo 125 de un antígeno policlonal, presenta una sensibilidad de 1.2uIU/ml y menos especificidad que el IRMA

La técnica de quimioluminiscencia, se aplica cada vez mas para la determinación de insulina por ser un método automatizado, de fácil manejo, de rápida información y no se usa material radioactivo, presentando buena correlación con el RIA y el IRMA.

.La determinación del HOMA como índice de RI fue utilizado en numerosos estudios (109) ha sido confrontado con el modelo mínimo de Bergman (83) (71) y el clamp euglucémico hiperinsulinémico (195) (21) mostrando buena correlación. Su fácil obtención lo posiciona como uno de los métodos de elección para estudios epidemiológicos que investiguen RI.

La relación entre glucemia e insulinemia en ayunas está regulada por la producción hepática de glucosa y la sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina para metabolizar la glucosa. (193) En condiciones normales se mantiene un equilibrio, entre las mismas, en los estados de RI se requieren cantidades mayores de insulina para regular la producción hepática de glucosa, con la consiguiente hiperinsulinemia en ayunas y el aumento del índice HOMA.

Las limitaciones que presenta este método están vinculadas a la variación que presenta la secreción de insulina en estado de ayuno (125), la forma pulsátil en que es liberada y el estado funcional de las células B debido a que su deterioro disminuye la secreción de insulina.

El estudio del EIM de las arterias carótidas ha concitado interés en los últimos años debido a que su aumento se relaciona positivamente con las ECV. La medición del EIM de las arterias carótidas puede ser efectuada mediante la utilización de diversos métodos, los utilizados son: la resonancia magnética nuclear (RMN), imágenes digitales, ecografía intravascular y el ultrasonido de superficie.

V Fuster. (67) (68) utilizando RMN, mostró que el EIM de las arterias coronarias se encuentra aumentado en pacientes con aterosclerosis coronaria.

El ultrasonido intravascular brinda información sobre la estructura de la pared arterial, aportando datos que no ofrece el cateterismo. Por ser un procedimiento invasivo, se reserva su aplicación para situaciones especiales.

La mayoría de los estudios realizados para valorar el EIM en las arterias carótidas fueron efectuados con ultrasonido de superficie. (96) (24) (65) (30) (23)

El ultrasonido de superficie es un método útil para apreciar la pared arterial y los cambios que en ella se producen, Pignoli (147) estudió la aorta y las arterias carótidas comunes en cadáveres, describiendo el clásico patrón de doble línea y relacionando este espacio con el EIM de la arteria.

Persson (143) estudió la pared de la carótida común con microscopio de luz comparándola con ultrasonido encontrando buena correlación $r = 0.82$ ($p < 0.001$)

Wong (208) confirmó los hallazgos de Pignoli estudiando el EIM en las ACC en treinta y seis cadáveres, e hizo un valioso aporte al comprobar que las mediciones del EIM efectuadas con ultrasonido de superficie en la pared posterior o lejana de la carótida común se correlacionan mejor con el espesor íntima media de la arteria que las obtenidas en la pared cercana.

El comité de lesiones vasculares de la asociación americana del corazón ha validado el ultrasonido de superficie para estudiar la pared arterial, (164) y ha recomendado que la medición del EIM, sea efectuada en un espacio recto y libre de ramas colaterales o tortuosidades.

El segmento distal de la ACC a un centímetro del bulbo carotideo cumple con estos requisitos, en este lugar de la arteria, gran parte del EIM esta conformado por la capa media.

La elección del segmento donde se debe realizar la medición del EIM en las arterias carótidas y la relación de cada segmento con ECV es motivo de discusión. Diferentes protocolos incluyeron para su valoración la ACC, el bulbo carotideo (BC), la arteria carótida interna (ACI), o la combinación de los tres segmentos.

La medición combinada de los tres segmento carotideos fue utilizada en tres grandes estudios epidemiológicos, Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) (30) Cardiovascular Health Study (CHS) (137) Y el Róterdam Study. (24)

El ARIC es un estudio poblacional con una muestra inicial de 15.800 participantes de raza blanca y negra, cuyas edades estaban comprendidas entre 45 y 64 años, se midió el EIM en tres segmentos carotideos reportándose las mediciones efectivas de 13.824 participantes, el resto fue excluido por ser sus lecturas no concluyentes.

Las mediciones fueron efectuadas en 2219 mujeres de raza negras, en la ACC se pudieron determinar 1979 casos (89%) en el BC 1512, (68%) y en la ACI en 919, (41%), En los hombres de raza negra, se realizaron mediciones en 1391 participantes, 1284 fueron en la ACC (92%), 998 en el BC (72%) y 759 en la ACI (55%).

En las 5377 mujeres de raza blancas se pudo medir la ACC en 4952 (92%), BC 4396 (82%) y en la ACI en 2007 (37%). En los 4837 hombres de raza blanca que participaron, se midió la ACC en 4419 casos (91%), en el BC en 3780 (78%), y en ACI en 3036 (63%). Si se promedia el total de las mediciones efectuadas en los tres segmentos carotideos solo en el 47% de los participantes pudo ser valorado el EIM en la ACI.

En el Cardiovascular Health Study (CHS) (137) se promediaron las mediciones de los tres segmentos sin comparar las determinaciones de cada uno,

En el estudio Asymptomatic Carotid Artery Progresión Study (ACAPS) en el 67% de los casos se determino el EIM en la ACI vs el 99% en la ACC. (65)

Estos datos ponen en evidencia las dificultades técnicas que presenta el segmento de la ACI para medir el EIM.

Andrew Mac Kinnon y col en el estudio Carotid Atherosclerosis Progresión Study (CAPS) (121) efectuaron mediciones de los tres segmentos carotideos, ACI, ACC y BC en 3383 personas que fueron seguidas durante tres años, encontrando que el aumento del EIM de la ACI tuvo una mayor asociación con los factores de riesgo para ECV que en los segmentos de la ACC y BC.

Las conclusiones del estudio CAPS no coinciden con las reportadas por Iglesias Del Sol y col (88) quienes en un corte del estudio Róterdam midiendo el EIM en la ACC, BC y ACI a 194 sujetos infartados, no encontraron diferencias entre el EIM de los segmentos carotideos para predecir infarto de miocardio

JR Crouse y col (36) estudiaron 270 sujetos con coronariografía y relacionaron las lesiones coronarias con el EIM en los tres segmentos carotideos, en el segmento de la ACC, las mediciones se pudieron realizar en el 99% de los casos mientras en la ACI solo se pudieron obtener en el 78%, concluyendo que el aumento del EIM en el segmento de la ACC es suficiente para inferir el estado de las arterias coronarias

LE Chambles (30) en el estudio ARIC encontró una fuerte asociación entre los factores de riesgo para ECV con el aumento del EIM de la ACC.

M W Lorenz y col (117) en una reciente publicación sobre los datos del estudio CAPS reportaron que la medición en los tres segmentos carotideos tuvieron la misma capacidad para predecir infarto de miocardio y accidentes cerebro vasculares.

La arteria ACI es un segmento que por su estructura anatómica presenta varias dificultades para valorar el EIM de la pared arterial, la presencia de curvaturas y la

ubicación debajo de la mandíbula, dificultan la visualización del clásico patrón de doble línea descrito por Pignoli.

Estas características que presenta el segmento de la ACI impide en la mayoría de los casos la correcta medición del EIM, ocasionando la pérdida de un alto porcentaje de lecturas (85) además de presentar una variabilidad en las mediciones tres veces superior a las del segmento de la carótida común. (136)

En la mayoría de los grandes trabajos que utilizaron la medición de los tres segmentos carotídeos, cuando se hicieron los estudios de seguimiento los controles fueron realizados en el segmento de la ACC. (24) (88) (30)

El EIM de la ACC ha sido utilizado en numerosos trabajos epidemiológicos y estudios clínicos como marcador temprano de aterosclerosis sistémica, (137) (73) (24) (117) (3) (138) (78) se ha relacionado con los principales factores de riesgo de ECV (113) (201) (4) se comportó como indicador de aterosclerosis en otros sitios del árbol vascular (72) (75) o con cardiopatía isquémica y accidente cerebro vascular (136) (164) (15).

A pesar de estas evidencias el aumento del EIM en la ACC como marcador de aterosclerosis ha sido cuestionado por Adams y col (2), quienes encontraron débil asociación entre el aumento en el EIM de la ACC con la extensión y severidad de la aterosclerosis coronaria, diagnosticada por cinecoronariografía.

Adams y col estudiaron con coronariografía a 350 sujetos con edades comprendidas entre 30 y 85 años, a todos los participantes se les midió el EIM en el segmento de la ACC.

Los autores se basaron en el grado de obstrucción de la luz de las arterias coronarias para diagnosticar y establecer la severidad y extensión de la aterosclerosis coronaria. Encontraron buena correlación entre el aumento del EIM de las arterias carotídeas comunes, con lesiones coronarias severas y pobre asociación con lesiones leves o coronarias angiográficamente normales.

La falta de relación entre el EIM aumentado y aterosclerosis coronaria, diagnosticada por coronariografía en lesiones leves o coronarias sin compromiso de la luz se explica porque los cambios precoces de la aterosclerosis comienzan en la capa media de la arteria, transcurriendo un largo periodo hasta que se implique la luz del vaso, por este motivo la coronariografía que no presenta lesiones ateromatosas que comprometan la luz arterial no significa que las arterias coronarias sean normales.

Los trabajos de Fayad y Fuster (55) son concluyentes, mostrando eventos coronarios isquémicos sin compromiso importante de la luz arterial en la cinecoronariografía y que al estudiarlos con RMN revelaron un importante aumento en el EIM de la pared arterial. El estudio EVA (212) corroboró la utilidad de medir el EIM en la ACC como marcador precoz de aterosclerosis al evidenciar luego de cuatro años de seguimiento la formación de placas en la ACC que tenían el EIM aumentado y que se encontraban libres de las mismas al inicio del estudio.

Todas estas evidencias posicionan al segmento de la ACC como el sitio más confiable para medir el EIM de la pared arterial.

Los resultados de este trabajo mostraron que elevados niveles de insulina en sangre luego de la PTOG se asociaron con un significativo aumento en el EIM de la ACC.

Este hallazgo es coincidente con el de numerosos trabajos (84) (91) (46) (174) (23) (18) (19) que encontraron una relación positiva entre niveles elevados de insulina en sangre y aumento en el EIM de las arterias carótidas.

Pocos estudios fueron los que no encontraron relación entre RI-hiperinsulinemia y aumento del EIM de las arterias carótidas. (178) (112) (22)

El Insulin resistance Atherosclerosis Study (IRAS) (84) evaluó RI y EIM en más de 1300 sujetos encontrando una fuerte asociación entre RI-hiperinsulinemia y aumento en el EIM de las arterias carótidas, al hacer el análisis de regresión múltiple no se pudo independizar la insulina del resto de los factores de riesgo para ECV.

Los resultados de este estudio pueden ser explicados por la edad promedio de la población estudiada que fue de 55 años. En este grupo etareo la prevalencia del SM en los sujetos con RI fue del 53%, mientras que en sujetos con RI con edades comprendidas entre 25 y 30 años la prevalencia de síndrome metabólico fue del 11% (8).

Estos hallazgos muestran que transcurre un periodo entre la RI -hiperinsulinemia y la integración del síndrome metabólico, explicando porque en los sujetos jóvenes la hiperinsulinemia, se independiza como variable que incide en el aumento del EIM al no estar presente el resto de los componentes del SM.

Son pocos los trabajos publicados que hayan relacionado RI-hiperinsulinemia diagnosticada con la PTOG y el EIM de las arterias carótidas en sujetos jóvenes.

Este trabajo comparó la relación entre el EIM de la ACC con la insulinemia, en sujetos hiperinsulinémicos (grupo estudio) y normoinsulinémicos (grupo control) con edades

comprendidas entre los 18 y 35 años, mostrando que la relación entre RI-hiperinsulinemia y el aumento en el EIM de las ACC fue independiente de los clásicos factores de riesgo para ECV analizados. Los sujetos hiperinsulinémicos presentaron un aumento significativo del EIM de la ACC 0.54 mm vs 0.45 mm en el grupo control ($p < 0.0001$).

Estos resultados son coincidentes con lo publicado por M Laakso (108) y De Pergola (46), que fueron los primeros en demostrar la asociación entre RI-hiperinsulinemia y aumento en el EIM de las arterias carótidas en forma independiente de los factores de riesgo para ECV, M Suzuki (189), K Shinozaky (173), S Agewal (3), K Ishisaka (91) y M Cardellini, (29) comunicaron similares hallazgos.

La relación independiente de la hiperinsulinemia de los otros factores de riesgo con el aumento en el EIM de las ACC se debe a la acción mitogénica de la insulina sobre las CML, componente principal de la lesión aterosclerótica. Análogas interpretaciones fueron reportadas por N Mikhail (127) y M Suzuki (189).

Recientes investigaciones sobre los cambios a nivel molecular causado por la RI, hicieron surgir nuevas interpretaciones sobre la etiopatogenia de la aterosclerosis en los estados de insulinoresistencia.

C Wan (118) demostró que al bloquear en forma selectiva la señal de insulina a nivel de la PI3-K, la insulina pierde el control sobre la acción proliferativa que tiene los factores de crecimiento FCDP y FCEV sobre las células musculares lisas.

Z Jian (95) fue el primero en demostrar en ratas obesas la resistencia selectiva a la acción de la insulina, al bloquear el brazo metabólico y permanecer indemne el brazo mitogénico.

K Cusi (39) demostró, los resultados obtenidos por Jian en sujetos obesos y diabéticos tipo 2 encontrando que la vía de la PI3-K se encuentra bloqueada, con indemnidad de el brazo mitogénico vía MAPK.

Kusari (106) demostró que en la resistencia a la insulina se pierde el mecanismo de control de feed back, que tiene la MAP-1 sobre la MAPK facilitando la proliferación de las CML.

Estos hallazgos abren un interrogante sobre la interpretación de los mecanismos responsables de la fisiopatogenia de la aterosclerosis en los estados de RI-hiperinsulinemia.

G Reaven (26), relacionó insulinoresistencia con aterosclerosis debido a los cambios metabólicos que origina la RI-hiperinsulinemia, donde participan un conjunto de factores de riesgo mayores para enfermedad cardiovascular aterosclerótica, atribuyéndoles a los mismos la acción aterogénica. Reaven en su descripción original no contempló la acción aterogénica directa que tiene la insulina, sobre la pared arterial, ocasionada por la actividad proliferativa que tiene la insulina sobre las CML en los estados de insulinoresistencia. (196)

Rubén Fuster (68) en su artículo Avances en el diagnóstico por RMN de la enfermedad arterial, consideró a la aterosclerosis como un **“tumor en crecimiento”**.

La media del EIM de la ACC en los sujetos del grupo control (normoinsulinémico), obtenidas en este estudio, fueron coincidentes con las publicadas por otros trabajos.

Pignoli (147), encontró en autopsia de jóvenes de 20 a 25 años un EIM de la ACC, de 0.48 mm más menos 0.06 mm. Cuomo (38) en sujetos sanos de 19 a 30 años reportó una media del EIM en la carótida común de 0.45mm. M Peppas-Patrikiou (140) midió el EIM de la ACC, en sujetos sanos con edades comprendidas entre los 13 y 23 años, obteniendo un promedio de 0.44mm.

Los sujetos hiperinsulinémicos presentaron un valor medio del HOMA significativamente superior al del grupo control 2.94 vs 1.14 ($P < 0.0001$) ratificando la utilidad de este índice para diagnosticar RI.

Los valores medios del HOMA obtenidos en el grupo hiperinsulinémico fueron similares a los hallados en el estudio Deán Funes y Oncativo (45) que reportaron un valor medio del HOMA de 2.5. Valores de 2.8 de HOMA fueron usados por The Third National Health and Nutrition Examination Survey. (NHANES) (63) como valor de corte para diagnosticar S M.

Si bien el índice HOMA se comportó como un marcador de RI al hacer el análisis de regresión múltiple, no se independizó como variable asociada al aumento del EIM de las ACC. Este hecho podría ser explicado porque la mayoría de los sujetos incluidos como hiperinsulinémicos, presentaron resistencia periférica a la insulina, demostrado por el aumento de la insulinemia a los 120 minutos.

La insulina a los 120 minutos presentó mayor sensibilidad y especificidad que el resto de las determinaciones de insulina para relacionarse con RI-hiperinsulinemia, como lo demostraron las curvas ROC tomadas en los cuatro puntos de los dosajes de insulina, estos hallazgos fueron coincidentes con los estudios de Avignon (10) Weinsberg

(198), Ciampelli (34) y Dustan (51) quienes obtuvieron mejor correlación con la insulinemia a los 120 minutos.

Al aplicar el análisis de regresión múltiple, el aumento del ICC fue una de las variables que se asociaron con el aumento del EIM de las ACC. Este hallazgo fue coincidente con los datos publicados por los estudios IRAS (85) y ARIC (59), que encontraron que el ICC se asociaba a un aumento del EIM de las arterias carótidas, similares resultados fueron reportados por Lawlor tomando datos del British Regional Herat Study (115) y Bonora (22) en jóvenes con RI no diabéticos.

La asociación entre RI-hiperinsulinemia con el depósito de tejido graso en el abdomen ha sido demostrada (69) (146) (101) (176). Esta relación coincide con los resultados de este estudio al presentar los sujetos hiperinsulinémicos el ICC de 0.95 vs 0.85 del grupo control ($p < 0.0001$).

La relación entre obesidad y RI es conocida pero no todos los sujetos obesos son insulinoresistentes (57). Esta observación es coincidente con los resultados obtenidos en este trabajo donde el 25% de los sujetos del grupo control (normoinsulinémicos), presentó criterios de obesidad con un IMC superior a 30Kg/m^2 .

La falta de asociación entre obesidad diagnosticada por IMC con RI-hiperinsulinemia, puede deberse a que el IMC relaciona el peso y la talla sin cuantificar el porcentaje de tejido adiposo en el cuerpo ni su localización, esta característica, podría explicar porque un importante número de sujetos de este estudio con IMC superior a 30Kg/m^2 no presentaron RI-hiperinsulinemia.

Este hallazgo es coincidente con los reportados por KM Rexrode, S Zhu y Haffner que encontraron que la localización de tejido adiposo en el abdomen se relaciona mejor con RI y aterosclerosis que el IMC aislado. Similares resultados obtuvieron Lapmius y col y Ohlton quienes encontraron que el aumento del tejido adiposo a nivel abdominal valorado por el ICC, se relacionó con ECV independientemente del IMC.

La limitación que presenta el IMC para predecir ECV, impulsó la implementación de métodos clínicos que permitan localizar el tejido graso en el cuerpo.

El ICC y el perímetro abdominal son determinaciones antropométricas, útiles para estimar la localización de la grasa abdominal, son utilizadas en estudios que relacionan obesidad abdominal con insulinoresistencia y ECV.

Presentan la limitación de no poder diferenciar, si el depósito de grasa en el abdomen se sitúa en el tejido celular subcutáneo, o en la cavidad abdominal. El depósito de

grasa intraabdominal se relaciona mejor con RI que el depósito de grasa en el tejido celular subcutáneo. (101) (146)

La tomografía axial computada y la resonancia magnética nuclear proporcionan imágenes precisas sobre la ubicación de la grasa abdominal, convirtiéndose en los métodos de elección, limita su uso los costos elevados.

El IMC del grupo hiperinsulinémico fue de 31.04 Kg/m² vs 25.06 Kg/m² del grupo control ($p < 0.0001$). Si bien estas diferencias son significativas al hacer el análisis de regresión múltiple, el IMC fue una variable que no participó en el aumento del EIM de la ACC, indicando que el ICC se relaciona mejor con el aumento del EIM de las ACC que el IMC.

La edad influyó positivamente en el aumento del EIM de las ACC, al hacer el análisis de regresión múltiple participó en el aumento del EIM de las ACC, junto a la hiperinsulinemia y al aumento del ICC.

El EIM aumenta de manera progresiva con la edad (30) (213) (183), Homma y col (82) midieron el EIM en la ACC a 319 personas con edades comprendidas entre 21 y 105 años sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares y libres de los principales factores de riesgo para las mismas, encontrando un creciente incremento del EIM con el aumento de la edad, estos datos les permitió elaborar una fórmula para calcular el EIM de acuerdo a la edad, $EIM = (0.009 \times \text{edad}) + 0.116$. ($R = 0.83$)

La aplicación de esta fórmula predice un aumento del EIM por año de 0.009mm, este incremento es coincidente con los datos del estudio ARIC (30) donde la progresión anual del EIM en la ACC para mujeres fue de 0.008mm y para los hombres de 0.009mm, similares resultados arrojo el Bogalusa Herat Study (183) reportando una progresión anual del EIM en la ACC de 0.009mm en los hombres y 0.005mm en las mujeres.

El aumento progresivo del EIM de las ACC con la edad hallado en los estudios anteriores es similar a los encontrados en este trabajo, donde la progresión del EIM de las ACC fue de 0.004 mm por año.

Los sujetos hiperinsulinémicos y normoinsulinémicos (control) como muestra la tabla N^o 1 y la figura N^o 3 se diferenciaron significativamente en la mayoría de las variables estudiadas.

El grupo hiperinsulinémico presentó características similares a las descritas por Reaven en el síndrome x o metabólico (156).

Los sujetos hiperinsulinémicos al ser comparados con los del grupo control presentaron niveles significativamente más altos de TG y col-LDL, con bajos niveles de col-HDL y poca modificación del col-total.

Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos son originadas por la resistencia de los adipocitos a la acción de la insulina, generando un incremento en la liberación de ácidos grasos libres al torrente circulatorio, esto produce un aumento en la síntesis de lipoproteínas, VLDL y de LDL pequeñas y densas, con poder aterogénico y alto contenido en triglicéridos

Estos hallazgos fueron coincidentes con los reportados por otros estudios (205) (42) (126) (7) que demostraron la asociación entre RI- hiperinsulinemia con aumento en los valores de TG, bajas concentraciones de col-HDL y aumento en el col-LDL principalmente las proteínas pequeñas y densas.

En el Framingham Offspring Study (171) se encontró correlación entre insulinemia en ayunas y a las dos horas de la carga de glucosa, con aumento de los TG, col-LDL y descenso del col-HDL.

En este estudio los sujetos hiperinsulinémicos presentaron cifras medias más elevadas en la PA diastólica y sistólica que el grupo control ambas ($p < 0.0004$).

La asociación entre RI-hiperinsulinemia con hipertensión arterial esencial es conocida, (154) (80) (153) (160) E Ferrannini demostró al comparar sujetos normotensos con hipertensos, luego de una carga de 75gr de glucosa, que el 10% de los normotensos excedió el valor de referencia para la insulinemia a las 2 horas (80 uUI/ml) mientras que el 45% de los sujetos hipertensos superó ese valor. (56)

Está demostrado que las concentraciones elevadas de ácido úrico en sangre se asocian con anomalías en la captación de la glucosa, hipertensión arterial y dislipemia, como expresión de RI-hiperinsulinemia (92). Este estudio ratificó la asociación entre niveles elevados de ácido úrico y RI- hiperinsulinemia al presentar los sujetos hiperinsulinémicos valores significativamente más altos de ácido úrico que los sujetos normoinsulinémicos ($p < 0.0011$)

La tabla N° 1 muestra el comportamiento de las glucemias y de las insulinemias en las cuatro determinaciones de la curva, comparando los valores medios de la insulinemia basal en ambos grupos las mismas variaron significativamente. La media de el grupo hiperinsulinémico fue de 12.77 mIU/l vs 5.56 mIU/l en el grupo control, si bien ambos valores variaron entre si, solo 5 sujetos del grupo hiperinsulinémico superaron los

valores de corte para la insulinemia en ayunas (22 mIU/l) metodo IRMA (90), mientras en el grupo control solo un sujeto alcanzó un valor de 14 mIU/l.

Estos datos sugieren un replanteo en la línea de corte de las insulinemias en ayunas, debido a que los valores de corte actuales de el metodo IRMA consideran como normales a sujetos con niveles de insulinemia elevados.

Estos hallazgos son coincidentes con los reportados por Mc Auley al demostrar en 178 sujetos estudiados con el clamp euglucemico hiperinsulinemico que los valores de insulinemia en ayunas superiores a 12.2 mIU/l se relacionaron con insulinorresistencia, similares resultados fueron publicados por Reaven al estudiar 470 individuos sanos encontrando una media de insulinemia en ayunas de 12.1 mIU/l y por Mijares Hernandez que al estudiar 169 personas con criterios de SM encontró un valor promedio de insulinemia en ayunas de 12.7 mIU/l.

Al analizar los valores de insulinemia y de glucemia en ambos grupos, el grupo hiperinsulinemico presentó un significativo aumento en las insulinemias y las glucemias en las cuatro determinaciones de la curva (basal, 30, 60 y 120 minutos) y en la sumatoria de las cuatro determinaciones, con respecto a las del grupo control.

El grupo hiperinsulinemico para metabolizar 75 grs de glucosa en las dos horas secretó un valor medio de 283 mIU/l de insulina, mientras el grupo control utilizo 103.29 mIU/l de insulina. Estos datos demuestran la dificultad que tiene la insulina para introducir la glucosa dentro de las celulas en los sujetos RI-hiperinsulinemicos, debiendo incrementar casi tre veces la secreción de insulia para mantener el control de la glucemia, haciendola a expensa de una hiperinsulinemia compensadora.

CONCLUSIONES

- Hubo asociación directa entre hiperinsulinemia y aumento en el EIM de las ACC.
- Se encontró asociación entre el aumento del ICC y edad con el incremento del EIM de las ACC.
- No se encontró asociación entre el HOMA y el aumento del EIM de las ACC.
- No hubo relación entre el resto de las variables (sexo, PA, col-HDL, col-LDL, TG, col-total, ácido úrico) y el aumento del EIM de las ACC.

La hipótesis de este trabajo estuvo basada en la acción aterogénica directa que tiene la insulina sobre la pared arterial al estar bloqueada su ruta de acción, causando RI con hiperinsulinemia compensadora.,

Los resultados obtenidos corroboraron esta hipótesis, al demostrar que la hiperinsulinemia como expresión de RI, se asocio con un aumento del EIM de las ACC y que lo hizo en forma independiente de los otros factores de riesgo para ECV analizados en este estudio.

Estos hallazgos estimulan identificar a los sujetos con RI-hiperinsulinemia en edades tempranas de la vida, para implementar medidas terapéuticas que retrasen o eviten la evolución hacia la ECV aterosclerótica.

BIBLIOGRAFIA

- 1 . Abdul-Ghani MA, Matsuda M, Balas B, De Fronzo RA. 2007. Muscle and Liver Insulin Resistance Indexes Derived From the Oral Glucose Toleranse Test. *Diabetes Care* 30:89-94.
- 2 . Adams MR, Nakagomi A, Keech A, Robinson J, Mc Credie R, Bailey BP, Freedman SB, Celermajer DS.1995. Carotid intima-media thickness in only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation* 92:2127-2134.
- 3 . Agewall S, Fagerberg B, Attvall S, Wendelhag I, Urbanavicius V, Wikstrand J. 1995. Carotid Artery Wall Intima-Media Is Associated With Insulin-Mediated Glucose Disposal in High and Low Coronary Risk. *Stroke* 26:956-960.
- 4 . Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes GR. 1997. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease: the Edinburgh Artery Study. *Stroke* 28:348-353.
- 5 . Amiel SA, Caprio S, Sherwin RS, Plewe G, Haymond MW, Tamborlane WV. 1991. Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 277-282.
- 6 . Arnas M, Ballester JF, Alvares A.2002. Factores de crecimiento estado del conocimiento actual. *Rev Esp Odontoestomatologica de implantes*: 10 (4). 202- 203.
- 7 . Asato Y, Ktsuren K, Oshiro T, Kikawa K, Shimabukuro, Ohta T. 2006. Relation Between Lipid Abnormalities and Insulin Resistance in Japanese School Children. *Arteriocler Thrombo Vasc Biolo* 26: 2781.
- 8 . Ascaso JF, Romero P, y Col.2003. Prevalencia de resistencia Insulina y Síndrome Metabólico. *Eur J Intern Med* 2: 156-160.
- 9 . Atlas de mortalidad de Argentina Trienio 1990-1992/1999-2001. MINISTERIO de SALUD y AMBIENTE de la NACION. Organización Panamericana de la Salud.
- 10 . Avignon A, Boegner C, Mariano- Goular D, Colette C, Monnier L.. 1999. Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose- load state. *Int J obes Relat Metab Disord* May 23(5): 512-7.
- 11 . Balkwill FR, Burke F. 1989. The cytokine network. *InmunolToday* 10:229-304.
- 12 . Barth JD, An update on carotid ultrason measuremen of intima- media thickness. *Am J cardiol.* 2002 89 (suppl) 32 B -39 B
- 13 . Begum N, Rogalia L, Rienzie J, Mc Carthy M, Duddy Noreen. 1998. Regulation of Mitogen – activated Protein Kinase Phosphatase – 1 Induction by insulin in Vascular Smooth Muscle Cells. *J Biol Chem*, Vol 273 – 39: 25164-25170.
- 14 . Belcaro G, Nicolaidis AN, Laurora G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, Barsotti A. 1996. Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6 year follow-up study. *Arterioscler Thrombo Vasc Biol.*16:851-856.
- 15 . Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G .2001. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects a 10- years follow –up study (the CAFES- CAVE study). *Atherosclerosis* 156:379-387.
- 16 . Bermang RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. 1979. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 236: E 665-E 677.

- 17 . Bjornholm M, Kawano Y, Lehtihet M, Zieve JR. 1997. Insulin receptor substrate -1 phosphorylation and phosphatidylinositol 3-kinase activity in skeletal muscle from NIDDM subjects after in vivo insulin stimulation. *Diabetes* Vol 46: 3, 524-527.
- 18 . Bonora E, Kiechl S, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M. 2000. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia* 43: 156-164.
- 19 . Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M. 2003. Carotid Atherosclerosis and Heart Disease in the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 26:1251-1257.
- 20 . Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, y Col. 1998. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: The Bruneck Study. *Diabetes* Vol 47:10, 1643-1649.
- 21 . Bonora E, Targher G, Alberich M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. 2000. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23:57-63
- 22 . Bonora E, Tessari R, Micciolo R, Zenere M, Targher G, Padovani R, Falzeca, G, Muggeo M. 1997. Intimal-Medial thickness of the carotid artery in nondiabetic and NIDDM patients: relationship with insulin resistance. *Diabetes Care* 20:627-631.
- 23 . Bonora E, Willeit PJ, Kiechl S, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna R, Muggeo M. 1997. Relationship between Insulin and Carotid Atherosclerosis in the General Population. *Stroke* 28: 1147-1152.
- 24 . Bost ML, Hoes AW, Koudstaal PJ y col. 1997. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction, The Rotterdam Study. *Circulation* 96:1432-1437.
- 25 . Boushey CJ, Bresfort SA, Omenn GS y Col. 1995. A quantitative Assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA*. 274:1049-1057.
- 26 . Branwald E Zipes D, Libby P. 2001: Heart Disease sexta edición EEUU Editorial W. B Saunders Company. 2133.10.
- 27 . Branwald E, Zipes DP, Libby P. 2001: Heart Disease sexta edición EEUU editorial W.B Saunders Company. 2138.
- 28 . Breda E, Cavaghan MK, Toffolo G, Polonsky KS, Cobelli C. 2001. Oral Glucose Tolerance Test Minimal Model Indexes of B-Cell Function and Insulin Sensitivity. *Diabetes* 50: 150-158.
- 29 . Cardellini M, Marini MA, Frontini S, Hribal ML, Andreozzi F, Perticone F y Col. 2006. Carotid artery intima-media thickness is associated with insulin-mediated glucose disposal in nondiabetic normotensive offspring of type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292:E347-E352.
- 30 . Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorlie P y Col. 2002. Risk Factors for Progression of Common Carotid Atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol*, Vol 155; No 1:38-47
- 31 . Cheatham B, Kahn CR. 1995. Insulin action and the signaling network. *Endocr Rev* 16: 117-142.
- 32 . Christen AI, Baglivo HP, Graf S, Armentano R, Cabrera E, Brandani L, Sanchez R. 2003. Medición de espesor intima-media arterial y detección precoz de aterosclerosis. *REV URUG CARDIOL* 18:4-19

- 33 . Chobanan AV, Barkis GL, Black HR, Cushman WC, Green LA y Col. 2003. The seventh Report of the Join National Committee, on Pevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA 289 (19):2560-72
- 34 . Ciampelli K, Leoni F, Cucinelli F, Mancuso S, Panuzi S, De Gaetano A, Lanzone A.2005. Assesment of insulin Sensitivity from Measurements in the Fasting State and during an Oral Glucosa Tolerance Test IN Polycystic Ovary Syndrome and Menopausal Ptients. J Clin EndocrinolMetabol. Vol 90 N° 3:1398-1406.
- 35 . Clark JM, Glagov S. 1985. Transmural organization of the arterial media. The lamellar unit revisited. Atherosclerosis 5: 19-34.
- 36 . Crouse JR, Craven TM, Hagaman AP, Gene Bond M. 1995. Assciation of Coronari Disease With Segment-Specific Intimal-Medial Thickening of the Extracranial Carotid Arteria. Circulation 92:1141-1147.
- 37 . Cruz M, Velasco E, Kumate J.2001. Señales intracelulares que intervienen en el control de la glucosa Gac.Med. Mex.Vol 137 N2: 135- 145.
- 38 . Cuomo S, Guarini P, Gaeta G, de Michele M, Boeri F, Dorn J, Bond MG, Trevisan. 2001. Increased Carotid Intima-Media thickness in children-adlescents, and young adults with a parenteral history of premature myocardial infarction. Eur Heart J Vol 23 N° 17:1345-1350.
- 39 . Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, De Fronzo RA, Kahn CR, Mandarino LJ. 2000. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase-mediated signaling in humans muscle. J Clin Invest 105: 311-320.
- 40 . Czech MP, 1999. Corvera S Signaling Mechanisms That Regulate Glucose Transport. J Biol Chem Vol 274(4) 1865-1868.
- 41 . De Fronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. 1975. El effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. J Clin Invest 55:845-855.
- 42 . De Fronzo RA, Ferrannini E, 1991. Insulin Resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDN, obesity, hipertensión, dyslipemia, and atherosclerosis cardiovascular disease. Diabetes Care 14:173-94.
- 43 . De Fronzo RA, Jobin JO, Andres R. 1979: Glucose clamp technique a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 237:E214-E223-
- 44 . De Fronzo RA: Lilly Lecture 1987. 1988. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver: Collusion responsible for NIDDM. Diabetes 37:667-687.
- 45 . De Loredó L, Steinacher A, Lague H, Madoery R. 2003. Prevalence of insulin-resistance and ist association with cardiovascular risk factors in Córdoba (Argentina). Diabetes & Metabolism.18th International Diabetes Federation Congress. Poster Display. 24-29. Paris France Page: 4-S16.
- 46 . De Pergola G, Ciaccone M, Pannacciulli N, Modugno M, Scaraffia M, Minenna A, Rizzon P, Giorgino R. 2000. Lower insulin sensitivity as independent risk factors for carotid wall thickness in normotensive, non- diabetic, non smoking normal weight and obese premenopausal women. Int J Obes Relat Metab Disord 24:825-829.
- 47 . Defronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. 1992. Patogénesis of NIDDM: a balance overview. Diabetes Care 15:318-368.

- 48 . Després J P, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien P J. 1996 Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 334:952-957.
- 49 . Doege H, Schurmann A, Babrenberg G, Brauers A, Joost HG. 2000, GLUT 8, a novel member of the sugar transport facilitador family with glucose transport activity. *J Biol Chem* 275 (21): 16275 – 16280.
- 50 . Ducimentiere P, Eschwege E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Rosselin G E. 1980. Relation ship of plasma insulin level to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease. *Diabetologia* 19: 205-210.
- 51 . Dustan DW, Salmon J, Healy GN, Shaw JE, Jolley D, y Col. 2007. Association of Television Viewing With Fasting and 2-h Post challenge Plasma Glucose Levels in Adults Without Diagnosed Diabetes. *Diabetes Care* 30:516-522.
- 52 . Ellember M, Rufkin H. 1983. *Diabetes Mellitus. Theory and practice.* Terser edition. New york. EEUU. Edit. Medical Examination Publishing C.O. INC: 78-79.
- 53 . Eschwege E, Richard JL, Thibult N, Ducimetier P, Warnet JM, Claude JR, Rosselin GE. 1985. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. *Horm Metab Res* 15: 41-46.
- 54 . Fabricant CG, Fabricant J, Litenta MM, Minick CR. 1978. Virus Induce Atherosclerosis. *J. Ex. Med.* 148:335-340.
- 55 . Fayad ZA, Fuster V, Fallon JT, Jayasundera T, Worthley SG, Helf G y Col. 2000. Noninvasive in vivo human coronary artery lumen and wall imagin using black-blood magnetic resonance imaging. *Circulation* 102:506-510.
- 55 . Ferrannini E, Buzzigoli O, Bonadonna R y Col. 1987. Insulin Resistance and Essential hypertension. *N Engl J Med.* 317: 350-357
- 57 . Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Migrone G. 1997. Insulin resistance and hypersecretion in obesity: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest* 100:1166-1173.
- 58 . Ferrara A, Barrett-Connor EI, Edelstein SI. 1994. Hiperinsulinemia does not increase the risk of fatal cardiovascular disease in elderly men or women without diabetes: the Rancho Bernardo Study, *Am J Epidemiol* 140:857-869.
- 59 . Folsom AR, Eckfeldt JH, Weizman S, Chambless LE, MA j, Barnes RW, Cram KB, Hutchinson RG. 1994. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigator.* *Stroke* 25: 66-73.
- 60 . Fondacci C, Alsate E, Gabriel R. 1994. Alteration of human placental Epidermal Growth Factor receptor in intrauterine growth retardion. *J Clin Invest* 93:1149 – 1155.
- 61 . Fontbonne A, Charles M A, Thibult N, Richard J L, Claude J R, Warnet, Rosselin G E, Eschwege E. 1991 Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective studi, 15-years follow-up. *Diabetologia.* 34: 356-361.
- 62 . Fontbonne A. 1994. Why can high insulin levels indicate a risk for coronary heart disease? *Diabetologia* 37:945-953.
- 63 . Ford ES: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from The Third National Heald and Nutrition Examination Survery. *Jama* 27:356-359.

- 64 . From the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1999. *Diabetes Care Suppl* 1: 5-19.
- 65 . Furberg CD, Adams HP, Applegate WB y col.1994. For the Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 90:1679-1687.
- 66 . Fuster V, Badimon L, Badimon J, y col. 1992. The Pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 326:242-250
- 67 . Fuster V, Sanz J. 2005. La resonancia magnética en la evaluación de la aterotrombosis, del miocardio isquémico, hibernado o cicatrizado y de la microcirculación *Rev Esp Cardiol* 58:14-21
- 68 . Fuster V.2001. Avances en el diagnóstico por resonancia magnética de la enfermedad arterial. *Rev Esp. Cardiol* 54:2-7
- 69 . Galgani J, Diaz E. 2000. Obesidad y ácidos grasos en la etiología de la resistencia insulínica. *Rev. Med. Chile* Vol 12 N° 12.
- 70 . Ganong FW. 1994, *Fisiología Médica* 14 a ed México: Manual Moderno. 921p.
- 71 . García- Estévez DA, Araujo- Vilar D, Fiestra-Janeiro G, Saavedra- Gonzalez A, Cabezas- Cerrato J. 2003. Comparison of basal plasma insulin and glucose levels with minimal model indices. *Horm Metab Res* 35:13-17
- 72 . Gariépy J, Simon A, Mssonneau M, Linhart A, Levenson J. 1995. Wall thickness of carotid and femoral arteries in male subjects with isolated hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.*113:141-151.
- 73 . Geroulakos G, O'Gorman D, Nicolaide A y col.1994. Carotid intima- media thickness: correlation with the British Regional Heart Study risk score. *J Intern Med* 235:431-433.
- 74 . Glagov S, Weisemberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. 1987. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 316:1371-1375.
- 75 . Gnasso A, Irace C, Mattioli PL, Pujia A.1996. Carotid intima-media thickness and coronary heart disease risk factor. *Atherosclerosis*119:7-15.
- 76 . Goodyear J, Giordino F, Shermon LA, Cerey J, Smith RJ, Dohem GL.1995. Insulin receptor phosphorylation, insulin receptor substrate – 1 phosphorylation and phosphatidylinositol 3- kinase activity are decreased in intact skeletal muscle strips from obese subjects. *J Clin Invest* 95:(5) 195-204.
- 77 . Graf S, Gariépy J, Massoneau M, Armentano R y col.1999. Experimental And Clinical Validation of Arterial Diameter Waveform And intimal Media Thickness Obtained From B- Mode Ultrasound Image Processing. *Ultrasound Med Biol* Vol 25 N° 9: 1353-1363.
- 78 . Groot E, Hovingh K, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJP. 2004. Measurement of Arterial Wall Thickness as a Surrogate Marker for Atherosclerosis. *Circulation* 109: III-33-III-38.
- 79 . Grundy SM, Benjamin J, Burke GL y col. 1999. AHA Scientific Statement. Diabetes and Cardiovascular disease. A Statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 100:1134-1146.
- 80 . Hall JE, Brands MW, Henegar JR. 1999. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann N Y Acad Sci* 892:91-107.

- 81 . Heiss G, Sharret AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. 1991. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factor in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 134: 250-256.
- 82 . Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. 2001. Carotid Plaque and Intima-Media Thickness Assessed by B-Mode Ultrasonography in Subjects Ranging From Young Adult To Centenarian. *Stroke* 32:830.
- 83 . Howard G, Bergman R, Wagenknecht LE, Haffner SM, Savage P, Saad MF, Laws A, D Agostino RB Jr. 1998. Ability of alternative indices of insulin sensitivity to predict cardiovascular risk: comparison with the "minimal model": Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigator. *Ann J Epidemiol* 8:358-369.
- 84 . Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selvy J, Saad MF, Sarage P, Bergman R.1996. Insulin Sensitivity and Atherosclerosis. *Circulation* 93:1809-1817.
- 85 . Howard G, Sharrett R, Heiss G, Evans G, Lloyd E y col. 1993. Carotid Artery Intimal-Medial Thickness Distribution in General Population As Evaluate by B- Mode Ultrasound. *Stroke* 24:1297-1304.
- 86 . Humbel RE.1990. Insuli – Like growth factor I and II. *Eur J Biochem* 190: 455-462.
- 87 . Hunter SJ, Garvey T. 1988. Insulin action and insulin resistance: Disease involving defects in insulin receptor, signal transduction and glucose transport effector system. *Am J Med* 5: 331 – 346.
- 88 . Iglesias del Sol A, Bost ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JCM. 2002. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Eur Heart Jour Vol* 23(12):934-940.
- 89 . Informe de la O M S sobre la salud en el mundo 2003 capitulo 6.
- 90 . INSULIN (E) IRMA KIT (cat. 3210), INMUNORADIOMETRIC ASSAY KIT, INMMUNOTECH.
- 91 . Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, Tooda E-I, Nagai R, y Col. 2003. Association Between Insulin Resistance AND Carotid Arteriosclerosis in Subjects UIT Normal Fasting Glucosa and Normal Glucose Tolerance. *Arterioscler Thrombo Vasc Biol* 23:295.
- 92 . Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Nagai R, Yamakado M. 2005. Association Between Serum Uric Acid, Metabolic Syndrome, and Carotid Atherosclerosis in Japaner Individuals. *Aretriocler Thromb Vasc Biol* 25:1038.
- 93 . Jacob A, Molkenntin JD, Smolenski A, Lhomann SM, Begum N. 2002. Insulin inhibitis PDGF- directed VCMS migration via NO/c GMP increase of MKP-1 and ist inactivation of MAPKs. *Am J physiol Cell Physiol* 283: 704-713.
- 94 . Jarret RJ. 1994. Why is insulin not a risk factor for coronary heart disease? *Diabetologia* 37:945-947
- 95 . Jiang ZY, Lin YW, Clemont A, Feener EP, Hein KD, Igarashi M, White MF, King GL. 1999. Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese zucker rats. *J Clin* 104: 447-457.
- 96 . Jukka T, Salonen R. 1993. Ultrasound Imaging in Observational Studies of Atherosclerosis Progression. *Circulation* 87 (suppl II) II: 11.56-65.

- 97 . Kahn CR, White MF, Shoelson SE, Backer JM, Araki E, Cheatham B, and col. 1993. The insulin receptor and its substrate molecular determinants of early events in insulin action. *Recent Hom Res* 48:291-339.
- 98 . Kandror KV, Pilch PF. 1996, Compartmentalization of protein traffic in insulin sensitive cells. *Am J Physiol* 271: E 1-14.
- 99 . KANH AM, Allende JC, Seidel CL, Zang S. 2000. Insulina inhibits migration of vascular smooth muscle cell with inducible nitric oxide synthase. *Hypertension* 35: 303-306.
- 100 . Kaplan N. 1994. *Clinical Hypertension* 6^a ed Williams & Wilkins. 87.
- 101 . Khan BB, Flier JF. 2000. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* Vol 106 N^o 4 473-481.
- 102 . Kim I, Moon SO, Kim SH, Koh YS, Koh GY. 2001. Vascular endothelial growth factor expression of intracellular adhesion molecule 1 (ICAM -1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin through nuclear factor- κ B activation in endothelial cells. *J Biol Chem* 276: 7614-7620.
- 103 . Kim YB, Nikoulina SE, Ciaraldi TP, Henry RR, Kahn BB. 1999, Normal insulin-dependent activation of Akt/protein kinase B, with diminished activation of phosphoinositide 3-kinase, in muscle in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 104: 773- 741.
- 104 . Komshian HY, Carantoni M, Abbrasi F, Reaven GM. 2000. Relationship Between Several Surrogate Estimates of Insulin Resistance and Quantification of Insulin-Mediated Glucose Disposal in 490 Healthy Nondiabetic Volunteers. *Diabetes Care* 23: 171-175.
- 105 . Kuo-LC, Yuan LT. 1999. Hyperinsulinemia and Related Atherosclerotic Risk Factor in the Population at cardiovascular Risk: A Community-based Study. *Clin Chem* 45: 838-846.
- 106 . Kusari A, Byon D, Bandyopadhyay D, Kenner A, Kusari J. 1997. Insulin – Induced Mitogen – Activated Protein (MAP) Kinase Phosphatase -1 (MPK – 1) Attenuates Insulin – Stimulated MAP Kinase Activity: A Mechanism for the Feedback Inhibition of Insulin Signaling. *Molec Endocrinol* 11 (10): 1532-1543.
- 107 . Laakson M, Sarlund H, Mykkanen L. 1998. Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degree of glucose tolerance. *Atherosclerosis* Vol 10: 223-231.
- 108 . Laakson M, Sarlund H, Salonen R, Suonen M, Pyorala K, Salonen JT, Karhapaa P. 1991. Asymptomatic Atherosclerosis and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 11: 1068-1076.
- 109 . Laakson M. 1993. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 137:691-695.
- 110 . Lamothe B, Baudry A, Desbois P, Lamotte L, Bucchini D, Meyts PD, Joshi RL. 1998, Genetic engineering in mice: impact on insulin signaling and action. *Biochem J*, 335: 193-204.
- 111 . Landsberg L. 1999 Insulin resistance and hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 21: 885-894.
- 112 . Larsson H, Berglund G, Ahren B. 2003. Insulin Sensitivity, Insulin Secretion, and Glucose Tolerance Versus Intima –Media Thickness in Nondiabetic Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metabol* VOL 88 N^o 10:4791-4797.

- 113 . Lassila HC, Sutton-Tyrrell K, Mathews KA, Wolfson SK, Kuller LH. 1997. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in healthy postmenopausal women. *Stroke* 28:513-517.
- 114 . Lavan BE, Lane WS, Lienhard GE. 1997. The 60-kDa phosphotyrosine protein in insulin-treated adipocytes is a new member of the insulin receptor substrate family. *J Biol Chem* 272:1439 – 1443.
- 115 . Lawlor DA, Ebrahim S, Whincup P, Sterne J, Papacosta O y Col. 2004. Sex differences in body fat distribution and carotid intima media thickness: cross sectional survey using data from the British regional heart study. *J Epidemiol Commun Health* 58:700-704.
- 116 . Lindberg O, Tilvis RS, Strandberg TE, Valvanne J, Sairanen S, Ehnholm C, Tuomilehto J. 1997. Elevated fasting plasma insulin in a general aged population: an innocent companion of cardiovascular disease. *J Am Geriatric Soc* 45:407-412.
- 117 . Lorenz MW, Von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. 2006. Carotid Intima-Media Thickening Indicates a Higher Vascular Risk Across a Wide Age Range. *Stroke* 37:87.
- 118 . Low Wand CC, Gurevich I, Draznin B. 2003. Insulin Affects Vascular Smooth Muscle Cell Phenotype and Migration via Distinct Signaling Pathways. *Diabetes* 52:2562-2569.
- 119 . Lowenstein EJ. 1993. The SH2 and SH3 domain – containing proteins GRB2 links receptor tyrosine kinases to ras signaling. *Cell* 70: 434-442.
- 120 . Lyons RM, Moses HL. 1988. Transforming growth factors and the regulation of cell proliferation. *Eur J Biochem* 187: 467-473.
- 121 . Mackinnon AD, Jerrard –Dunne P, Sitzer M, Buehler A, Kegler V, Markus HS. 2004. Rates and Determinants of Site-Specific Progression of Carotid Artery Intima-Media Thickness: The Carotid Atherosclerosis Progression Study. *Stroke* 35(9):2150-2154.
- 122 . Malinow MR, Ducimetire P, Luc G, Evans AE, Arvelier D, Cambien F, Upson BM. 1996. Plasma homocysteine levels and graded risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 126:27-34.
- 123 . Man CD, Yarasheski KE, Caumo A, Robertson H, Toffolo G, y col. 2005. Insulin sensitivity by oral glucose minimal models: Validation against Clamp. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 289:954-959.
- 124 . Martinez Gonzalez J, Llorente Contes V, Badimon L. 2001. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol* 54: 218-231.
- 125 . Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. 1985. Homeostasis model assessment. Insulin resistance and B –cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419.
- 126 . Meigs JB, DaGostino RB, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. 1997. Risk variables clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* Vol (46) 10:1594-1600.
- 127 . Mikhail N, Tuck ML. 2000. Insulin and the vasculature. *Curr Hypertens Rep*; Apr, 2(2):148-53. enfermedad arterial. *Rev Esp Cardiol* 54:2-7
- 128 . Miyajima A, Kitamura T, Harada N. 1992, Cytokine receptors and signal transductions. *Ann Rev Immunol* 10: 295-331.
- 129 . Montalescot G. 1966. Homocysteine The new player in field of coronary risk. *Herat* 76:101-102.

- 130 . Mukherjee D, Yadav JS. 2002. Carotid artery intimal-medial thickness: Indicator of atherosclerosis burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 144:753-759.
- 131 . Muller-Wieland D, Taub R, Tewari DS. 1989. Insulin receptor gene and its expression in patients with insulin resistance. *Diabetes* 38:31 – 38.
- 132 . Muntaner JA, Luciardi HL, Altman R. 1999. Atherosclerosis: ¿Por qué Una Enfermedad Inflamatoria? *Rev Fed Arg Cardiol* 28:-201-216.
- 133 . Myers Jr MG, White M F.1996. Insulin signal transduction and the IRS proteins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 36: 615-658.
- 134 . Nilsson P, Nilsson J A, Hedblad B, Eriksson KF, Berglund G. 2003. Hyperinsulinemia as long- term predictor of death and ischaemic heart disease in nondiabetic men: The Malmo Preventive Project. *J Intern Med* 253:136-145.
- 135 . Nolan JJ, Ludvick B, Bologa J, Reuchart D, Olefsky JM. 1997. Mechanims of the kinetic defect in insulin action in obesity and NIDD. *Diabetes* 46:494-500.
- 136 . O" Leary DH, Polak JF, Kronmal RA y col. 1999. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 340:14-22.
- 137 . O" Leary DH, Polak JF, Wolfson SK Jr, Bond MG, Bommer W, ShethS, Psaty MB, Sharrett AR, Manolio TA. 1991. Use of sonagraphy to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 22:1155-1163.
- 138 . Oren A, Vos LE, Viterwaal SP, Grobbee DE, Bost ML. 2003. Cardiovascular Risk Facto rand Increased Carotid Intima-Media Tickness in Healthy Young Adults.The Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study. *Arch Intern Med* 163:1787-1792.
- 139 . Pardee AB. 1989. G1 events and regulation of cell proliferation. *Science* 246: 603-608.
- 140 . Peppas-Patrikiou M, Scordili M, Antoniou A, Giannaki M, Dracopoulou M, VoutetakisCD. 1998. Carotid atherosclerosis in adolescents and young adults with IDDM. Relation to urinary endothelin, albumin, free cortisol, and others factors. *Diabetes Cares Vol (21)* 6:1004-1007.
- 141 . Pergola F. 1998. Historia de la Artrioesclerosis. *Rev Col Arg Cardiol.* 2:25-32.
- 142 . Pergola F.1998. Historia de la Arterioesclerosis *Rev Col Arg Cardiol.* 2:25-28.
- 143 . Persson J, Formgren J, Israelsson B, Berglund G.1994. Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis Direct and indirect Validation. *Arteriocler trombos Vascl Biol Vol* 14:261-264
- 144 . Pessin JE, Saltiel R. 2000. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin invests Vol* 106 N°2 165-169
- 145 . Phillips DI, Clark PM, Hales CN, Osmond C. 1994. Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabet Med.* Apr 11 (3): 286-92
- 146 . Piche ME, Weisnagel SJ, Corneau L, Nadeau A, Bergeron J, Lemieux S. 2005. Contribution of Abdominal Visceral Obesity and Insulin Resistance to the Cardiovascular Risk Profile of Postmenopausal Women. *Diabetes* 54:770-777

- 147 . Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Pierluigi O, Paoletti R.1986. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 74 N° 6:1399-1046.
- 148 . Pyörälä K, Savolainen E, Kaukola S, Haapakoski J. 1985. Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factors and predictive value during 9 ½-years follow- up of the Helsinki Policemen Study population. *Acta Med Scand* 701 (suppl): 38-52
- 149 . Pyorala K. 1979. Relationship of glucose and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland *Diabetes care* 2:131-141
- 150 . Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K. 1998. Hiperinsulinemia and the Risk of Stroke in Healthy Middle- Aged Men. *Stroke* 23: 1860-1866.
- 151 . Reaven G M. 1991. Insulin resistance and compensatory hiperinsulinemia: Rol in hypertension, dyslipemia and coronary heart disease. *Am Heart J* 121: 1283-1288
- 152 . Reaven G. 2004. The Metabolic Syndrome or the Insulin Resistance Syndrome? Different names, different concepts, and different goals.*Endocrinology and Metabolism Clinics*.33 June (2).
- 153 . Reaven GM. 1995. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol-rev* 75(3):474-86.
- 154 . Reaven GM, Chang H. 1991. Relationships between blood pressure, plasma insulin and triglyceride concentration, and insulin action in SHR and WKY rats. *Am J Physiol* 261:E692-E697.
- 155 . Reaven GM, Lithell H, Landsberg. L. 1996. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the rol of insulin resistance and sympathetic adrenal system. *N Engl J Med* 334:374 - 381.
- 156 . Reaven GR. 1988. Bantig Lecture: Rol of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607.
- 157 . Reaven GM. 2003. Insulin Resistance Compensatory Hyperinsulinemia, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease. *J Clinl Endocrino Metabol* Vol 88 N° 6 2399-2403.
- 158 . Rewers M, Shetterly SM, Baxter J, Hamman RF.1992.Insulin and cardiovascular disease in Hispanics and non- Hispanics whites (NHW): the San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 85:865
- 159 . Ridker PM, Hennkens CH, Roitman J, Stanfert MJ, Allen j. 1998. Plasma concentrations of soluble intercellular adhesion molecule and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 351:88-92.
- 160 . Rolla A. 1994. Resistencia insulina. *Avances en Diabetología* 8:13-36.
- 161 . Ros R. The pathogenesis of atherosclerosis a perspective for the 1990. 1993. *Nature* 362: 801-808.
- 162 . Rosito GB, Tofler GH.1996. Hemostatic factor as triggers of cardiovascular events. *Cardiol. Clin.* 14:239-250.
- 163 . Saikku P, Leinonen M, Linnanmaki E, Ekman MR, Mainnen V y Col. 1992. Chronic Chlamydia. Pneumonia as a Risk Factor for Coronari Herat Disease the Helsinki Herat Study. *Ann Intern Med* 116: 273-278.

- 164 . Salonen JT, Salonen R.1991.Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 11:1245-1249.
- 165 . Salonen JT, Salonen R-1993. Ultrasound B-Mode Imaging in Observational Studies of Atherosclerotic Progression. *Circulation* 87(Suppl II): II-56-II-56.
- 166 . Sanchez-Recalde A, Caski JC. 2001. Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. *Rev Esp Cardiol* 54:751-763.
- 167 . Sasaoka T, Ishiki M, Sawa T, Ishihara H, Takata Y, Imamura T. 1996. Comparison of de insulin and insulin-like growth factor 1 mitogenic intracellular signaling pathways. *Endocrinol* 137: 4427-4434.
- 168 . Sasaoka T, Ishiki M, Sawa T, Ishihara H, TakataY. 1994. Evidence for functional role of Shc proteins in mitogenic signaling induced by insulin, insulin-like growth factor-1, and epidermal growth factor. *J Biol Chem* 269:13689-13694.
- 169 . Savage PJ, Saad MF. 1993. Insulin and atherosclerosis: villain, accomplice, or innocent bystander? *Br Heart J* 69:473-475
- 170 . Scherrer U, Radin D, Vollenweider L, Nicod P. 1994, Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects humans. *J Clin Invest* 94: 2511-2515.
- 171 . Shen DC, Shieh SM, Wu DA, Reaven GM. 1988. Resistance to insulin stimulated glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab.* 66:580-583.
- 172 . Shepherd PR. Kahn BB. 1999. Glucose transporters and insulin action: implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 341: 248-257.
- 173 . Shinozaki K, Hattori Y, Suzuki M, Hara Y, Kanazawa A, Takaki H, Tsushima M, Harano Y. 1997. Insulin resistance as an independent risk factor for carotid artery wall intima media thickening in vasospastic angina. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 3302-3310.
- 174 . Shinozaki Y Suzuki K, Suzuki M, Hara Y, Kanazawa A, Takaki H, Tsushima M, Harano M. 1996. Insulin resistance as an independent risk factor for carotid wall thickness. *Hypertension* 28:593-598.
- 175 . Shulman GI. 1999. Cellular mechanisms of insulin resistance in humans. *Am J Cardiol* 84: 3-10.
- 176 . Sierra- Jonson J, Jonson BD, Allison TG, Bailey KR, Schwartz GL y Col. 2006. Correspondence Between the Adult Treatment Panel III Criteria for Metabolic Síndrome and Insulin Resistance. *Diabetes Care* 29:668-672.
- 177 . Smith LH, Their SO. 1983. Fisiopatología, Principios Biológicos de la enfermedad, Primera edición, Argentina, Editorial Medica Panamericana S.A: 422-430.
- 178 . Snehalatha C, Vijay V, Suresh MR, Satyavani K, Sivansankari S, Megha T, Ramachandran A. 2001. Lack of association of insulin resistance and carotid intima medial thickness in non-diabetic Asian Indian Subjects. *Diabetes Metab Res Rev.* 17:444-447.
- 179 . Sorlie pd, Adams E, Meinick JL, Folsom A, Skelton T. 1994. Cytomegalovirus, herpes virus an carotid atherosclerosis. The ARIC Study. *J Med Virol* 42:33-37.
- 180 . Sowers JR, Sowers PS, Peuler JD. 1994, Role of insulin resistance and hiperinsulinemia in development of hypertension and atherosclerosis. *J Lab Clin Med.* 123: 647 – 652.

- 181 . Stary H, Chandler A, Glagov S, y col. 1997. A definition of initial, fatty streak, intermediate lesions of atherosclerosis, Areport from the committee on vascular lesions of the council on atherosclerosis, American Heart Association. Clin Cardiol 20:859-836.
- 182 . Steimberg HO, Brethel G, Fineberg N, Baron AD. 1994. Insulin- mediated skeletal muscle vasodilatation is nitric oxide dependent a novel action of insulin to increase nitric oxide release. J Clin Invest 94: 1172-1179.
- 183 . Stein JH, Douglads P, Srinivasan SR, Bond G, Tang J y Col.2004. Distribution and Cross- Sectional Age- Related Increases of Carotid Artery Intima-Media Thickness in Young Adults. Stroke 35:2782.
- 184 . Stern MP.1994. The insulin resistance syndrome: the controversy is dead, long live the controversy? Diabetología 37:956-958
- 185 . Stout RW, Owens V. 1669. Insulin and atheroma. Lance 1: 1114-5.
- 186 . Stout RW.1990. Insulin and atheroma 20-yr perspective. Diabetes Care13:631-654
- 187 . Stumboll M, Jacob S. 1999. Múltiple sites of insulin resistance: muscle and adipose tissue. Exp Clin Endocrinol Diabetes (107) 107-110.
- 188 . Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T y col. 2000. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. Diabetes Care Vol 23 3: 295-301.
- 189 . Suzuki K, Shinozaki K, Kanasawa A, Hara Y, Hattori Y, Thuhsima M, Harano Y. 1996. Insulin resistance as an independent risk factor for carotid wall thickness. Hypertension 28: 593-598.
- 190 . Taylor I, Cama A, Accili D. 1992. Endocr Rev 13:566 – 595.
- 191 . The Multiple Risk Factor Intervention Trial Group Risk. 1982. Factor Changes and Mortality Results. JAMA. 248:1465-1477.
- 192 . Tuomilehto J, Tamosiunas A, Dowse G, Gareeboo H, y col. 1996. Hiperinsulinemia does not explain the high risk of cardiovascular disease (CVD) in Mauritius. Diabetologia 39 (suppl1): A 68.
- 193 . Turner RC, Holman RR, Matthews D, Hockaday TD, Peto J. 1979. Insulin deficiency an insulin resistance interaction in diabetes: Estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal insulin and glucose concentrations. Metabolism 28:1086-1096.
- 194 . Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, y col. 2005. Increased Subclinical Atherosclerosis in Young Adults With Metabolic Syndrome The Bogalusa Heart Study. J Am Coll Cardiol 46:457-463.
- 195 . Wallace TM, Levy JC, Mathews DR. 2004. Use and Abuse of HOMA Modeling. Diabetes Care 27:1487-1495
- 196 . Wang CCL, Gurevich I, Draznin B. 2003. Insulin affects vascular smooth muscle cell phenotype and migration via distinct signaling pathways. Diabetes 52: 2562-2569.
- 197 . Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR.1990. Slow glucose removal rate and hiperinsulinemia precede the development of type 2 diabetes in the offspring of diabetic patients Ann. Intern Med 113: 909-915.

- 198 . Weigensberg MJ, Cruz M, Goran MI. 2003. Association Between Insulin Sensitivity and Post- Glucose Challenge Plasma Insulin Values in Overweight Latino Youth. *Diabetes Care* 26:2094-2099.
- 199 . Welborn TA, Wearne K. 1979. Coronary Heart Disease Incidence and Cardiovascular Mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentration. *Diabetes Care*. 2: 154/160.
- 200 . Welin L, Larsson B, Svardsudd K, Tibblin G. 1992. Hyperinsulinemia is not a major coronary risk factor in elderly men. *Diabetologia* 35:766-770
- 201 . Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. 1992. Arterial wall thickness in familial hypercholesterolemia: ultrasound measurement of intima-media thickness in the common carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 12: 70-77.
- 202 . White MF, Kahn CR. 1994. The insulin signaling system. *J Biol Chem* 269.
- 203 . White MG. 1998, The IRS-signaling network. *Mol Cell Biochem* 182: 3-11.
- 204 . Wilson PW, D' Agostino RB, Levi D y Col. 1998. Prediction of coronary Heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97: 1837-1847.
- 205 . Wilson PW, Kannel WB, D Agostino RB. 1999. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 159: 1104-1109.
- 206 . Wingard D, Barret Connor E, Ferrara A. 1995. Is insulin really a heart disease risk factor? *Diabetes Care* 18:1299-1304.
- 207 . Wissler RW, Vesselinovtch D, Komatsu A, 1990. The contribution of studies of atherosclerosis lesion in young people to future research. *Ann NY Acad Sci* 598: 418-434.
- 208 . Wong M, Edelstein J, Wolman T, Bond MG. 1993. Ultrasonic – Pathological Comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arteriosclerosis and thrombosis* Vol 13:482-486.
- 209 . World Health Organization Study Group. *Diabetes Mellitus*. 1985. Geneva Switzerland: World Health Organization, WHO. Technical Report Series N° 727.
- 210 . Yeckel CW, Weiss R, Dziura J, Taksali SE, Dufour S, y col. 2004. Validation of Sensitivity Indices from Oral Glucose Tolerance test Parameters in Obese Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metabol* Vol (89) N° 3 1096-1101.
- 211 . Yip J, Facchini FS, Reaven GM. 1998. Resistance to Insulin- Mediated Glucose Disposal as a Predictor of Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metabol* Vol (33) N° 8: 2773-2776.
- 212 . Zureik M, Ducimetiere P, Touboul PJ, Courbon D, Beer C, Magne C. 2000. Common Carotid Intima-Media Thickness Predicts Occurrence of Carotid Atherosclerosis Plaques. *Arterioscler Thrombo Vasc Biol* 20:1622.
- 213 . Zureik M, Touboul PJ, Bonithon-Koop C, Courbon D y Col. 1999. Cross- Sectional and 4- Year Longitudinal Associations Between Brachial Pulse Pressure and Common Carotid Intima-Media in a Population. *Stroke* 30:550-555.

Miguel Angel Vergara

Domicilio: Pascal N° 5676 B° Villa Belgrano Córdoba Argentina

Telefono: 03543 420650

Mail: mvergara46@hotmail.com