

Formación de placas ateromatosas en pacientes en riesgo cardiovascular

Fausto Garmendia¹, Rosa Pando^{1,2}, Elías Aliaga², Francisco Custodio³, Gerardo Ronceros^{1,2}

Resumen

Objetivos: Determinar la relación entre la formación de placas ateromatosas arteriales con factores de riesgo cardiovascular (FRCV). **Material y métodos:** Estudio descriptivo, transversal y correlacional en el que se determinó la relación entre obesidad, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA) y/o dislipoproteinemia basal y postprandial y la formación de placas ateromatosas en 42 pacientes, 17 varones y 25 mujeres, de 30 a 71 años (promedio 53.2 ± 9.30 años). Se efectuó medidas antropométricas, exámenes clínicos, determinaciones en sangre de colesterol total (CT), triglicéridos (Tg), colesterol HDL (HDL), glucosa (G), ácidos grasos no esterificados (AGNE), insulina (I) en ayunas y durante 6 horas después de administrar una comida mixta y una ultrasonografía bimodal de las arterias carótidas. **Resultados:** En los 42 pacientes se encontró placas ateromatosas que disminuyeron la luz de las carótidas en un rango promedio de 11.1% a 58.2%. Hubo correlación significativa entre el grado de obstrucción con la edad, la circunferencia abdominal, presión arterial diastólica y la glicemia. **Conclusiones:** Se demuestra la existencia de una relación significativa entre la formación de ateromas con disminución de la luz de las carótidas con la edad de los pacientes, la obesidad central, presión arterial diastólica y la glicemia.

Palabras clave: Ateromatosis, factores de riesgo cardiovascular.

Abstract

Objectives: To determine the possible relationship between the formation of arterial atheromatous plaques and cardiovascular risk factors (CVRF). **Methods:** A descriptive, transversal, correlative study to find out the relationship between obesity, diabetes mellitus (DM), high blood pressure (HBP) and/or dislipoproteinemia and arterial atheromatous plaques formation was conducted. A total of 42 patients, 17 male and 25 female, 30 to 71 years old, mean 53.2 ± 9.30 , were included. Anthropometric measures, clinical examinations, blood determinations of total cholesterol (TC), HDL, triglycerides (Tg), glucose (G), insulin (I) and non-sterified fatty acids (NEFA) were performed both at fasting as well as during 6 hours after a standardized mixed meal, a bimodal ultrasound examination of carotid arteries was done. **Results:** In all 42 patients atheromatous plaques stenosing the carotid arteries in a mean range of 11.1% to 58.2 were found. A significantly correlation between the mean arterial obstruction degree and the patient's age, abdominal circumference, diastolic blood pressure and blood glucose was found. **Conclusions:** There is a significantly relationship between the atheromatous plaques formation in carotid arteries with the patient's age, abdominal circumference, diastolic blood pressure and blood glucose.

Key words: Atheromatosis, cardiovascular risk factors.

* Presentado en parte en las V Jornadas Científicas Sanfernandinas y VIII Jornadas de Investigación en Salud, 2005⁽¹⁾. Trabajo financiado por el FEDU 2005, Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM).

Introducción

Las enfermedades crónicas no transmisibles como la obesidad, DM HTA y dislipoproteinemias, entre otras, se han incrementado tanto a nivel nacional como global y constituyen en conjunto un problema nacional de salud, por ser factores de riesgo cardiovascular que aceleran e incrementan el proceso de aterosclerosis⁽²⁻⁵⁾. En la aterosclerosis se forman placas ateromatosas en todas las arterias del organismo; pero cuando ellas se presentan en el cerebro, coronarias, vasos arteriales periféricos conducen a procesos de isquemia de gran riesgo

para la salud y vida de las personas. Por ello, es conveniente establecer precozmente la existencia y magnitud de la formación de las placas ateromatosas para tomar medidas terapéuticas que eviten la producción de accidentes cerebrovasculares, infartos del miocardio, gangrena de miembros inferiores u otras condiciones de isquemia territorial. Las arterias carótidas son muy accesibles a la visualización de su estructura mediante la utilización de procedimientos ecocardiográficos no invasivos, que con mucha facilidad permiten conocer el estado anatómico y funcional de las arterias.

¹ Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). ² Hospital Nacional Dos de Mayo. ³ Hospital Central FAP.

En este trabajo, se presentan los resultados de una investigación para establecer la relación entre diferentes enfermedades crónicas no transmisibles y la formación de placas ateromatosas que disminuyen la luz de las arterias carótidas, en la hipótesis que a tanto mas tiempo de enfermedad y más factores de riesgo existan mayor será la formación de las placas.

Material y métodos

Se ha realizado un estudio descriptivo, transversal, evaluativo y correlacional para establecer la relación entre enfermedades crónicas no transmisibles y la formación de placas ateromatosas en 42 pacientes, 17 varones y 25 mujeres postmenopáusicas, de 30 a 71 años (promedio 53.0 ± 8.9 años) con obesidad, DM, HTA y/o dislipoproteinemia, cuyas características se encuentran descritas en la tabla 1. Luego de la firma del consentimiento informado, se llenó una ficha clínica, en la que se consignaron datos de edad, talla, peso, índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal (CA), presión arterial (PA), tiempo de enfermedad. Se determinó en ayunas las concentraciones sanguíneas de colesterol total (CT), triglicéridos (Tg), colesterol HDL (HDL), glucosa (G) por métodos convencionales, se calculó el colesterol VLDL y LDL de acuerdo a la fórmula de Friedewald⁽⁶⁾, insulina (I) por RIA en 20 casos y en 23 casos ácidos grasos no esterificados (AGNE) por el método de Duncombe⁽⁷⁾. Después de ingerir un desayuno mixto consistente en 80g de pan, 30g de mantequilla, 1 huevo y una infusión de manzanilla con 10g de azúcar, que contiene 45g de grasas, 68 g de hidratos de carbono y 13.4 g de proteínas y 730 Kcal⁽⁸⁾, se les midió G y Tg durante 6 horas.

Se consideró como factores independientes de riesgo cardiovascular (FRCV) al sobrepeso (IMC 25.1 a 29.9), obesidad (IMC ≥ 30), obesidad central (circunferencia abdominal en varones ≥ 97 cms y ≥ 87 cms en mujeres)⁽⁹⁾, DM2 (glicemia basal ≥ 126 mg/dl, postprandial ≥ 200 mg/dl), HTA (presión arterial $\geq 140/90$), hipercolesterolemia (colesterol

total ≥ 201 mg/dl), hipertrigliceridemia (triglicéridos ≥ 151 mg/dl), colesterol HDL bajo (HDL ≤ 39 mg/dl), pudiendo haber combinaciones de todos ellos.

A todos los pacientes se efectuó una ultrasonografía bimodal utilizando un equipo marca Aloka modelo Prosound 3500 plus con doppler color con un transductor lineal de alta frecuencia para evaluación anatómica de ambas arterias carótidas, tanto respecto a la morfología de ellas como en particular a la medición porcentual del grado de estenosis promedio de lo hallado en ambas carótidas.

Para la evaluación estadística, se utilizó el paquete estadístico SPSS 18, con el cual se buscó las correlaciones bivariadas de las diferentes variables mediante los métodos de Pearson y Spearman y la comparación de las medias mediante la prueba "t" de Student para muestras independientes.

Resultados

Los resultados presentados en la tabla 1 permiten señalar que, aparte del género, la talla y el colesterol VLDL, ambos grupos son semejantes, por lo que los datos en lo sucesivo fueron considerados en un solo grupo para los análisis estadísticos.

De los 42 pacientes 18 tenían sobrepeso, 18 obesidad, 11 DM, 16 HTA y 39 tuvieron algún tipo de dislipoproteinemia, en las mas diversas combinaciones como se puede apreciar en la tabla 2. Siete tuvieron solo 1 FRCV, 18 tuvieron 2 FRCV, 14 presentaron 3 FRCV y 3 tuvieron 4 FRCV.

De 42 pacientes, 39 tuvieron algún tipo de dislipoproteinemia, de los cuales 12 tenían una sola alteración lipídica como colesterol HDL bajo 6, hipercolesterolemia 5, hipertrigliceridemia 1, en 5 casos se encontró hiperlipemia combinada (colesterol y triglicéridos elevados, hiperlipemia

Tabla 1

Características de la muestra

	VARONES	MUJERES	p
N	17	25	
Edad, años	55.5 \pm 1.97*	51.6 \pm 2.04	0.19
Talla, m	1.66 \pm 0.01	1.53 \pm 0.01	0.0001
Peso, kg	76.1 \pm 3.4	70.3 \pm 2.72	0.18
IMC	27.3 \pm 1.11	29.6 \pm 1.11	0.16
CA, cms	102.2 \pm 2.64	97.5 \pm 2.88	0.32
PA, mmHg	133.5 \pm 5.34	131.3 \pm 3.43	0.71
PAd, mmHg	83.8 \pm 3.4	80.6 \pm 1.67	0.42
CT, mg/dl	196.6 \pm 10.3	225.4 \pm 13.6	0.13
HDL, mg/dl	33.2 \pm 1.84	38.6 \pm 1.99	0.066
Tg, mg/dl	229.2 \pm 22.0	192.2 \pm 23.7	0.28
VLDL, mg/dl	43.1 \pm 3.73	34.1 \pm 2.35	0.038
LDL, mg/dl	119.8 \pm 11.4	148.9 \pm 10.4	0.073
No HDL, mg/dl	163.3 \pm 9.75	186.7 \pm 13.3	0.20
Glucosa, mg/dl	115.1 \pm 19.9	95.1 \pm 4.0	0.25
Insulina, uU/ml	12.7 \pm 2.05	11.6 \pm 1.41	0.67
AGNE, uEq/L	690.5 \pm 63.2	780.2 \pm 61.1	0.35
% Estenosis arterial	33.9 \pm 2.86	27.5 \pm 2.20	0.08

* Promedio \pm EEM

Tabla 2
Distribución de los pacientes por número y tipo de riesgo cardiovascular (FRCV)

Diagnósticos	1 FRCV	2 FRCV	3 FRCV	4 FRCV
LIPO	5			
OBE	1			
DM	1			
SP + LIPO		9		
OBE + LIPO		6		
HTA + LIPO		2		
SP + DM		1		
SP + HTA + LIPO			6	
SP + DM + LIPO			2	
OBE + DM + LIPO			2	
OBE + HTA + LIPO			2	
DM + HTA + LIPO			2	
OBE+DM+HTA+LIPO				3

SP: sobrepeso; OBE: obesidad; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; LIPO: dislipoproteinemia

Tabla 3
Distribución de las alternativas lipídicas de acuerdo al fenotipo y número de FRCV

	1 marcador	2 marcadores	3 marcadores
HDL bajo	6		
Hipercolesterolemia	5		
Hipertrigliceridemia	1		
Hipertrigliceridemia + HDL bajo		11	
Hipercolesterolemia + Hipertrigliceridemia		5	
Hipercolesterolemia + HDL bajo		1	
Hipercolesterolemia + Hipertrigliceridemia + HDL bajo			10

lib de la clasificación de Fredericksen), 11 la combinación de triglicéridos elevados con colesterol HDL disminuido, en 1 caso colesterol elevado con HDL disminuido y en 10 colesterol y triglicéridos altos con HDL bajo (Tabla 3).

De los 17 varones 11 tuvieron una circunferencia abdominal mayor de 97 cms (64.7%) y 20/25 mujeres la circunferencia abdominal fue superior a 87 cms (80%), que

significa que 73.8% de los pacientes tenía obesidad central. De los 25 pacientes con sobrepeso u obesidad, 19 tenían hipertrigliceridemia, 17 hipercolesterolemia y 15 disminución del colesterol HDL.

Los 42 pacientes mostraron formación de placas ateromatosas que disminuyeron la luz de las carótidas en un rango promedio de 11.1% a 58.2%. Se encontró una correlación positiva entre el grado del promedio de estenosis arterial con la edad, la circunferencia abdominal, presión arterial diastólica, glicemia tanto basal como a los 30 y 60 minutos después de la ingesta alimenticia (correlación bivariada no paramétrica de Spearman) (Tabla 4).

Al efectuar el análisis de la influencia del número de factores de los FRCV, se aprecia un incremento progresivo significativo de los promedios de la estenosis de las carótidas, IMC, CA, Pas, PAD y glicemia (Tabla 5).

En las figuras 1 a 3 se muestran ejemplos de los resultados de las ecografías de las arterias carótidas.

Tabla 4
Correlación de las variables

	Edad	CA	PAd	Glucosa 0	Glucosa 30	Glucosa 60
% Estenosis carotídea	53.21 años	100.1 cms	81.96 mmHg	103.3 mg/dl	141.3 mg/dl	140.8 mg/dl
	p 0.012	p 0.047	p 0.042	p 0.023	p 0.019	p 0.019

Tabla 5
Comparaciones de los promedios de acuerdo al número de FRCV

	n	% de Estenosis	Edad	IMC	CA	PA _s	PA _d	G0	CT	HDL	Tg
1 FRCV	7	29.6 ± 3.2	54.6	24.8	97.0	18.1	75.7	84.2	225.1	37.1	222.9
2 FRCV	18	28.0 ± 3.09	49.8	28.7	97.5	127.6	80.5	90.5	231.2	38.8	200.7
3 FRCV	14	30.5 ± 2.86	55.5	29.0	101.4	143.2 ^d	86.4 ^e	124.2	192.0	32.7	190.4
4 FRCV	3	43.6 ± .90 ^a	60.0	35.4 ^b	115.6 ^c	146.6	86.6	127.3 ^f	184.3	42.0	151

^a p 0.001, ^b p 0.004, ^c p 0.012, ^d p 0.002, ^e p 0.01, ^f p 0.05

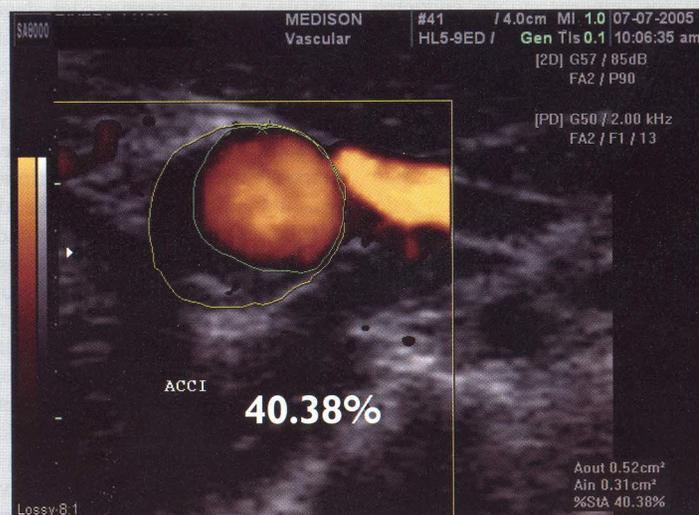


Figura 1. LR, mujer, 69 años, DM, HTA, CT 317, Tg 154, HDL 56, VLDL 31, LDL 230. No-HDL 261, G 132. Estenosis de la carótida común izquierda 40.38%



Figura 2. H.Ch, varón, 51 años, IMC 29.4 CA 101, CT 247, HDL 38, Tg 209, VLDL 42, LDL 167. No-HDL 209. Estenosis de la carótida común izquierda 31.31%

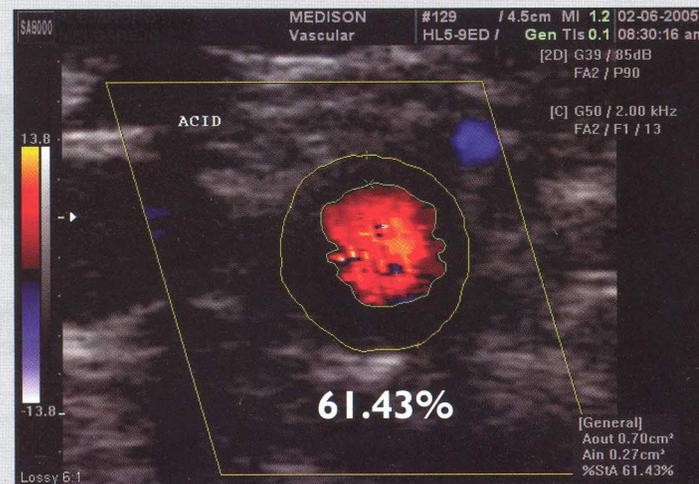


Figura 3. AM, varón, 61 años, IMC 27, CA 100, CT 248, HDL 38, Tg 217, VLDL 43, LDL 171, No-HDL 214. Estenosis de la carótida interna derecha 61.43%

En la comparación de los géneros no se encontró diferencias significativas en las concentraciones de los diferentes componentes bioquímicos ni en el grado de estenosis de las arterias carótidas; del mismo modo, no hubo diferencias en los promedios de glucosa en todo el período postprandial ni en el área bajo la curva (Figura 4).

En la evaluación por género de las concentraciones de triglicéridos en el período postprandial no se encontró diferencias significativas de los promedios, pero el área bajo la curva fue más alto en los varones ($p < 0.035$) (Figura 5).

Discusión

La ateromatosis es un proceso patológico difuso de todo el sistema arterial, tiene una mayor trascendencia cuando compromete a las arterias coronarias, cerebrales, carótidas y periféricas por los eventos vasculares que pueden producir

muerte o limitaciones del desenvolvimiento vital de las personas.

En el proceso de la ateromatosis, la alteración de la función del endotelio es de la mayor importancia; la capa interna de los vasos arteriales cumple funciones muy importantes, no solo de revestimiento interno y permeabilidad vascular, sino principalmente de la producción de óxido nítrico, regulación de la actividad vasomotora de las arterias, control de la coagulación, regulación de la adherencia plaquetaria, función inmunológica, interviene en el metabolismo lipoproteico, migración celular, angiogénesis, regulación del volumen y contenido electrolítico intra y extravascular. La disfunción del endotelio compromete dichas funciones y facilita la aterogénesis⁽¹⁰⁾.

La formación de placas ateromatosas en los vasos arteriales es la patología sustantiva, proceso progresivo desde la estria grasa hasta la placa plenamente constituida, que se

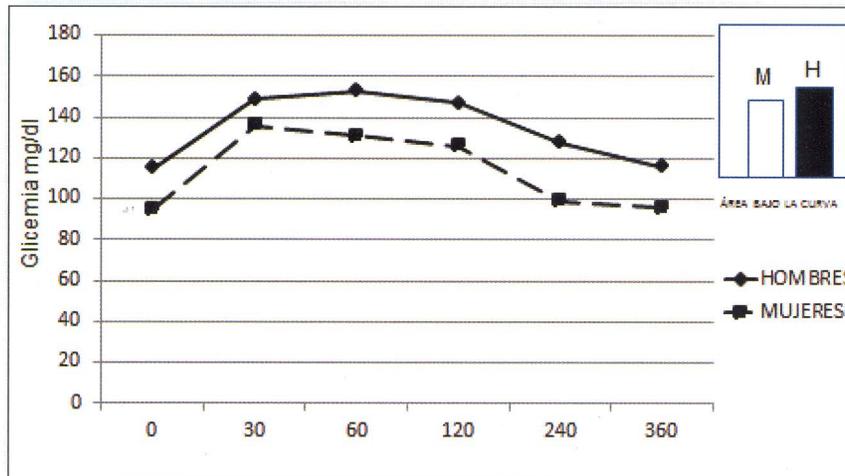


Figura 4. Relación de la glicemia postprandial con el género.

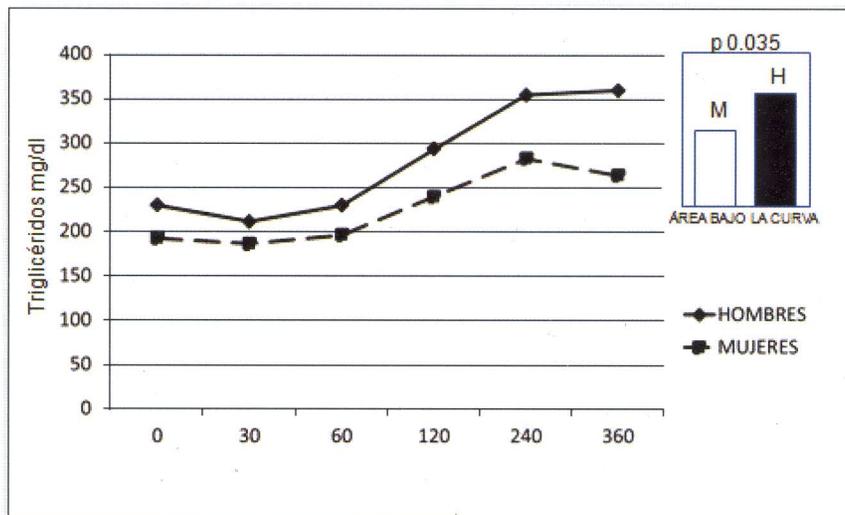


Figura 5. Variaciones de la trigliceridemia en el período postprandial.

compone de un depósito de grasa nuclear (colesterol LDL) rodeado de una capa fibrosa; cuando esta capa es delgada se considera una placa inestable debido a la mayor susceptibilidad a romperse y obstruir un segmento más distal de la arteria; en cambio, cuando la capa es gruesa la placa suele ser estable. Cuando el proceso avanza se complica con la formación de trombos que ocluyen la luz de las arterias con la consecuente necrosis del tejido dependiente de su irrigación.

La ateromatosis es un proceso clínicamente silencioso, excepto en los casos de dislipoproteinemia primaria familiar homocigótica, en los que se suelen encontrar xantomatos cutáneos de diversa forma y localización⁽¹¹⁾. Con mayor frecuencia se manifiestan con cuadros clínicos graves como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, claudicación intermitente, gangrena por obstrucción de los vasos arteriales correspondientes.

Muy diversos factores cardiometabólicos facilitan la ateromatosis, desde aquellos no modificables como el envejecimiento, género (mayor en los varones que en las mujeres) y antecedentes genéticos (historia familiar de enfermedad cardíaca coronaria prematura), hasta una lista larga de condiciones modificables como las dislipoproteinemias (LDL elevado, HDL bajo, Tg elevados, colesterol No HDL elevado), tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, inflamación, factores trombogénicos, sedentarismo, estrés psicosocial, contaminación ambiental⁽¹²⁾.

Se ha efectuado esta investigación para establecer la relación posible entre diferentes factores de riesgo cardiovascular y la formación de placas ateromatosas, en particular del grado de estenosis que ellas producen en la luz de las arterias. Se ha encontrado una correlación matemática entre el grado de estenosis con la edad de los pacientes, la medida de la circunferencia abdominal, la presión arterial diastólica y la glicemia tanto basal como a los 30 y 60 minutos de la ingesta alimenticia.

Estos hallazgos coinciden con las evidencias obtenidas por otros investigadores; así Celermajer y col. observaron en un grupo de 238 hombres y mujeres sanos sin factor de riesgo cardiometabólico conocido, de 18 a 71 años, dentro de un proceso normal de envejecimiento, que los varones a partir de los 41 años presentaban un progresivo deterioro de la función endotelial del orden de 0.21%/año y las mujeres más tardíamente a los 53 años pero más rápido de 0.49%/año que coincide con el período peri menopáusico⁽¹³⁾.

En la literatura internacional se señala que los varones tienen un mayor riesgo cardiovascular que las mujeres, en esta

investigación no se han encontrado diferencias entre los diferentes factores de riesgo cardiovascular, excepto el área bajo la curva de triglicéridos fue mayor en varones que en las mujeres durante el período postprandial⁽¹⁴⁾, que podría explicarse por el hecho que las mujeres de este estudio eran menopáusicas, período en el que las mujeres han perdido el efecto protector de los estrógenos⁽¹⁵⁾.

El 73.8 % de los pacientes incluidos en esta investigación tenían obesidad central, sobre la cual se han presentado muchas evidencias que demuestran que el exceso de grasa visceral tiene una mayor repercusión en la disfunción endotelial y ateromatosis que la grasa subcutánea⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Medina-Lezama y col. han encontrado que una circunferencia abdominal mayor de 97 cms en los varones y 87 en las mujeres de Arequipa determina incremento de engrosamiento de la íntima carotídea como expresión de enfermedad vascular subclínica y enfermedad cardiovascular manifiesta⁽⁹⁾.

El 38% de la muestra tenía hipertensión arterial, que es un factor reconocido de riesgo cardiovascular, de allí que no llame la atención que se haya encontrado una correlación positiva entre grado de estenosis de las arterias carótidas con la presión arterial diastólica, la cual indica incremento de la resistencia arterial y endurecimiento de las arterias⁽¹⁹⁻²¹⁾.

En varones con FRCV, Thalhammer y col.⁽²²⁾ han encontrado una relación directa entre concentración de glucosa con engrosamiento de la íntima y disfunción endotelial; por otro lado, algo más de un cuarto de los pacientes incorporados a este trabajo tenía diabetes mellitus tipo 2, de allí que se haya encontrado una correlación positiva entre la glicemia basal y postprandial y el grado de estenosis de las arterias carótidas; en la DM la función endotelial se altera y favorece la aterosclerosis a través de diversos mecanismos tales como resistencia a la insulina⁽²³⁾, hiperinsulinismo⁽²⁴⁾, hiperglicemia⁽²⁵⁾, dislipoproteinemia (hipertrigliceridemia basal y postprandial, disminución de HDL, incremento de las fracciones pequeñas y densas de LDL, oxidación de LDL, disminución de la capacidad protectora de HDL, incremento de los AGNE, transporte reverso anormal de colesterol)⁽²³⁻²⁹⁾, formación de los productos finales de la glicosilación avanzada⁽³⁰⁾ que facilita la micro y macroangiopatía diabéticas, todo lo cual se agrava aún más cuando los diabéticos tienen otros factores de riesgo cardiovascular como obesidad, HTA, sedentarismo, tabaquismo, etc.

Se concluye que existe una relación significativa entre la formación de ateromas con disminución de la luz de las carótidas con la edad de los pacientes, la obesidad central, presión arterial diastólica y la glicemia.

Referencias bibliográficas

1. Garmendia F, Pando R, Custodio F. Formación de placas ateromatosas en pacientes con riesgo cardiovascular. An Fac Med Lima 2006;67 Suppl 1 S53.
2. Seclén S, Leey J, Villena A, y col. Prevalencia de obesidad,

diabetes mellitus, hipertensión arterial e hipercolesterolemia como factores de riesgo coronario y cerebrovascular en población adulta de la costa, sierra y selva del Perú. Acta Médica Peruana 1999;17: 8-12.

3. **Alegre J, Torres W, Valqui W, y col.** Prevalencia de hipertensión arterial en adultos de Lima Metropolitana y El Callao. *Hipertensión* 2000;5:5-9.
4. **Segura L, Agusti R, Parodi J, e investigadores del estudio Tornasol.** Factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en el Perú. *Rev Peruana Cardiol* 2006;32(2):82-128.
5. **Ministerio de Salud, Estadísticas,** 2008.
6. **Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS.** Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18 (6):400-502.
7. **Duncombe WG.** The colorimetric micro determination of non esterified fatty acids in plasma. *Clin Chim Acta* 1964;9:122.
8. **Garmendia F, Pando R, Torres W, y col.** Metabolismo posprandial en adultos mayores normales de nivel del mar. *An Fac med* 2003;64(2):107-111.
9. **Medina-Lezama J, Pastorius CA, Zea-Diaz H, et al.** Optimal definitions for abdominal obesity and the metabolic syndrome in Andean Hispanics: The PREVENCIÓN Study. *Diabetes Care* 2010; 33:1385-1388.
10. **Acosta AG, Vermolen JA, Andara CV, y col.** Mecanismos moleculares de la disfunción endotelial: de la síntesis a la acción del óxido nítrico. *Arch Venezolanas de Farmacología y Terapéuti-ca* 2006;25(2):54-59.
11. **Jo N, Garmendia F, Valdivia H, Morante M.** Valores normales y patológicos de los lípidos sanguíneos. *Diagnóstico* 1980;5(2):53-61.
12. **Garmendia F.** Relación de la resistencia a la insulina con la obesidad, diabetes, hiperlipoproteinemia e hipertensión arterial. *Rev Med Peruana* 1996; 68: 38-40.
13. **Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al.** Ageing is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 34:471-476.
14. **Couillard Ch, Bergeron N, Prud'homme D, et al.** Gender difference in postprandial lipemia. Importance of visceral adipose tissue accumulation. *Atheros Thromb Vasc Biol* 1999;19:2448-2455.
15. **van Beek AP, de Ruijter-Heijstek FC, Erkelens DW, et al.** Menopause is associated with reduced protection from postprandial lipemia. *Atheros Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2737-2741.
16. **von Eyben FE, Mouritsen E, Holm J, et al.** Intra-abdominal obesity and metabolic risk factors: A study of young adults. *Intern J Obesity* 2003;27:941-949.
17. **Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, et al.** Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996;45:633-638.
18. **Garmendia F.** Rol de la grasa visceral en las alteraciones metabólicas de la obesidad. III Congreso Internacional y VIII Congreso Peruano de Endocrinología, Libro de Resúmenes p. 83, Lima, 16-20 mayo, 2000.
19. **Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al.** Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317:350-357.
20. **Reaven GM, Lithell H, Landsberg L.** Hypertension and associated metabolic abnormalities - The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374-382.
21. **Pando R, Torres W, Garmendia F.** Metabolismo intermediario en pacientes hipertensos. *Diagnóstico* 2013; 52 (4): 173-6.
22. **Thalhammer Ch, Balzuweit B, Busjahn A, et al.** Endothelial cell dysfunction and arterial wall hypertrophy are associated with disturbed carbohydrate metabolism in patients at risk for cardiovascular disease. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1173-1179.
23. **Reaven GM.** Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev.* 1995;75(3):473-486.
24. **Diamant M, Tushuizen ME.** The metabolic syndrome and endothelial dysfunction: common highway to type 2 diabetes and CVD. *Curr Diab Rep.* 2006;6(4):279-286.
25. **Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA.** Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990;13(6):610-630.
26. **Cavallero E, Brites F, Delfly B, et al.** Abnormal reverse cholesterol transport in controlled type II diabetic patients. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:2130-2135.
27. **Kawagishi T, Matsuyoshi M, Emoto M, et al.** Impaired Endothelium-Dependent Vascular Responses of Retinal and Intrarenal Arteries in Patients With Type 2 Diabetes. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2509-2516.
28. **Gowri MS, Van der Westhuyzen DR, Bridges SR.** Decreased protection by HDL from poorly controlled type 2 diabetic subjects against LDL oxidation may be due to the abnormal composition of HDL. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2226-2233.
29. **Garmendia F, Pando R, Torres W, y col.** Lipemia postprandial en diabetes mellitus tipo 2. *Anales Fac Med, Lima,* 2002;63 suppl.; 34.
30. **Wen Y, Skidmore JC, Porter -Turner MM, et al.** Relationship of glycation, antioxidant status and oxidative stress to vascular endothelial damage in diabetes. *Diabetes Obesity Metabolism* 2002;4(5):305-308,