



Insulinorresistencia y su asociación con aterosclerosis carotídea subclínica

Insulin resistance and its association to carotid subclinical atherosclerosis.

Dr. Abdel del Busto Mesa^I; Dr. Julio O. Cabrera Rego^{II}; Dr. Julio C. Gandarilla Sarmientos^{III}; Dr. Juan Valiente Mustelier^{IV}

I Especialista de I grado en MGI y Endocrinología. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

II Máster en Ciencias. Especialista de I Grado en MGI y Cardiología. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

III Especialista de I Grado en MGI. Residente de tercer año en Cardiología. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

IV Especialista de I Grado en MGI y Cardiología. Profesor e Investigador Auxiliar. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

RESUMEN

- Objetivo** Determinar la asociación entre la insulinorresistencia y la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica.
- Métodos** Se realizó un estudio transversal en 239 pacientes con sospecha de trastornos en el metabolismo de los carbohidratos en colaboración entre el Instituto Nacional de Endocrinología y el Instituto Nacional de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Se incluyeron variables clínicas (edad, sexo, tabaquismo, antecedentes de hipertensión arterial y dislipidemia, presión arterial sistólica y diastólica), antropométricas (circunferencia de la cintura e índice de masa corporal), bioquímicas (colesterol total, C-HDL, C-LDL, triglicéridos) y ultrasonográficas (grosor íntima-media carotídeo y presencia de placa de ateroma).
- Resultados** La presión arterial sistólica ($r=0,159$, $p=0,015$) y diastólica ($r=0,197$, $p=0,002$), el índice de masa corporal ($r=0,314$, $p=0,000$), la circunferencia de la cintura ($r=0,380$, $p=0,000$), los triglicéridos ($r=0,143$, $p=0,028$) y el grosor íntima-media carotídeo ($r=0,145$, $p=0,027$), mostraron una correlación positiva y significativa con el HOMA-IR. Existió un incremento significativo en la presencia de grosor íntima-media carotídeo ≥ 75 percentil de acuerdo con la edad, sexo y raza, en los pacientes con insulinorresistencia (58,1 % vs 34,2 %, $p=0,000$ OR 2,92 [2,00-4,25]).
- Conclusión** La insulinorresistencia mostró una correlación positiva y significativa con el grosor íntima-media carotídeo.
- Palabras clave:** insulinorresistencia, aterosclerosis carotídea, ultrasonido carotídeo.

ABSTRACT

Objective To determine the association between insulin resistance and the presence of carotid subclinical atherosclerosis.

Method We conducted a cross-sectional study that included 239 patients with suspicion of carbohydrates metabolism disorders, in collaboration between the Endocrinology National Institute and the Cardiology and Cardiovascular Surgery Institute. We included clinical (age, sex, personal antecedents of smoking habit, high blood pressure and dislipidemia, systolic and diastolic blood pressure), anthropometric (waist circumference and body mass index), biochemical (total cholesterol, C-HDL, C-LDL, triglycerides) and ultrasonographic (carotid intima-media thickness and carotid plaque presence) variables.

Results Systolic ($r=0,159$, $p=0,015$) and diastolic blood pressure ($r=0,197$, $p=0,002$), body mass index ($r=0,314$, $p=0,000$), waist circumference ($r=0,380$, $p=0,000$), triglycerides ($r=0,143$, $p=0,028$) and carotid intima-media thickness ($r=0,145$, $p=0,027$) showed a positive and significant correlation with HOMA-IR. A significant increase in the presence of carotid intima-media thickness ≥ 75 percentile according to age, sex and race was shown for the insulin resistance group (58,1 % vs 34,2 %, $p=0,000$ OR 2,92 [2,00-4,25]).

Conclusions Insulin resistance showed a positive and significant correlation with carotid intima-media thickness.

Key words: insulin resistance, carotid atherosclerosis, carotid ultrasound.

Correspondencia: Dr. Julio Oscar Cabrera Rego. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: jocabrera@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) afecta actualmente a 246 millones de personas en el mundo, y se espera que, de no tomarse medidas drásticas, el número de personas afectadas puede llegar a 350 millones en un plazo de 20 años.¹ En Cuba, la DM ha estado, consistentemente, entre las 10 primeras causas de muerte durante las últimas décadas, con un incremento en la tasa de prevalencia (40,4 x 1 000) y mortalidad (23,5 x 100 000) en el 2010, en comparación con años anteriores.²

La DM tipo 2 aparece en los pacientes formando parte de un síndrome más completo denominado síndrome metabólico, el cual puede describirse como la agrupación, en un mismo sujeto, de alteraciones metabólicas y vasculares o hemodinámicas que acompañan a la resistencia a la acción de la insulina.³ El síndrome de insulinorresistencia se

asocia con un estado inflamatorio crónico y de disfunción endotelial, de evolución continua y progresiva, que confiere al paciente una alta predisposición de riesgo metabólico para desarrollar prediabetes y DM tipo 2, así como un alto riesgo aterosclerótico, que se expresa en la asociación a enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, con una alta morbilidad y mortalidad.⁴

En estos pacientes, la aterosclerosis comienza aceleradamente desde los estadios prediabéticos, y progresa silenciosamente por décadas antes que ocurran eventos clínicos como el infarto del miocardio o el accidente cerebrovascular.⁵ De hecho, muchos pacientes presentan una enfermedad aterosclerótica avanzada cuando se realiza el diagnóstico de DM.⁶

La detección de aterosclerosis subclínica en estos individuos mediante la ultrasonografía carotídea es un método seguro, económico

y no invasivo,⁷ que provee amplias oportunidades de realizar estrategias de prevención en estadios cada vez más tempranos de la enfermedad⁸ y que puede predecir eventos cardiacos adversos o muerte de causa cardiovascular.⁹ Recientemente, múltiples estudios han demostrado la asociación entre el grosor intima-media (GIM) carotideo y la presencia de insulinorresistencia,^{5,10-13} una relación basada en la presencia de estrés oxidativo como mecanismo patogénico que relaciona la resistencia a la insulina con la disfunción de las células β y las alteraciones dependientes del endotelio que finalmente conducen a la diabetes manifiesta y la enfermedad cardiovascular.¹⁴

En nuestro país existe solamente un estudio que confirma esta asociación.¹⁵ Apoyados en estas evidencias y en las ventajas inherentes a la ultrasonografía carotídea en la evaluación de grandes grupos poblacionales para la estratificación del riesgo cardiovascular, decidimos determinar la posible asociación entre la resistencia a la insulina y la presencia de aterosclerosis carotídea subclínica.

MÉTODO

Se realizó un estudio de corte transversal en 239 pacientes estudiados en el Instituto Nacional de Endocrinología (INEN) por sospecha de trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, durante el periodo de Septiembre de 2009 a Septiembre de 2010. Fueron excluidos aquellos pacientes con: 1) Cualquiera de las enfermedades endocrinas que cursan con DM (síndrome de Cushing, hipertiroidismo, feocromocitoma, glucagonoma, acromegalia) o sospecha de insulino-; 2) Pacientes con insuficiencia renal o hepática; 3) Ingestión de cualquier medicamento con efecto hiperglucemiante; 4) Pacientes previamente diagnosticados o bajo tratamiento para enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebro vascular o enfermedad arterial periférica y 5) Pacientes en tratamiento con estatinas durante el periodo en estudio.

Previo consentimiento informado, se realizó una entrevista estructurada a cada paciente donde se recogieron las variables clínicas y antropométricas en estudio. Posteriormente, estos sujetos fueron citados al Laboratorio

de Ecocardiografía del Instituto Nacional de Cardiología y Cirugía Cardiovascular para la realización de un examen ultrasonográfico carotideo en un periodo no mayor a una semana posterior a la entrevista.

Análisis Estadístico

Para el procesamiento estadístico se utilizó el programa SPSS 13.0. Las variables continuas se expresaron en valores medios y desviación estándar y las categóricas en números absolutos y porcentaje.

Determinamos la correlación entre las variables cuantitativas (edad, presión arterial sistólica [PAS] y diastólica [PAD], glucemia, insulinemia, variables lipídicas, índice de masa corporal [IMC] y circunferencia de la cintura [CCin]) y el Homa IR utilizando el coeficiente de correlación de Pearson. Empleamos la regresión lineal simple para cuantificar la asociación del Homa IR con aquellas variables que mostraron una correlación significativa con este modelo de evaluación de insulinorresistencia. Por último, determinamos la posible asociación entre la presencia o no de insulinorresistencia con la aterosclerosis subclínica carotídea mediante la prueba de χ^2 y el cálculo del *Odds Ratio* para un intervalo de confianza del 95 %. Se determinó asociación significativa entre las variables si $p < 0,05$.

Metodología en la adquisición de las variables incluidas en el estudio

- **Variables clínicas y antropométricas:** se incluyeron edad, sexo, tabaquismo, antecedentes de hipertensión arterial (HTA), PAS y PAD, peso, talla e IMC y CCin.
- **Variables hemoquímicas:** Se incluyeron glicemia e insulinemia en ayunas, Colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y Triglicéridos. La glicemia se determinó por el método enzimático de la glucosa oxidasa.

Las cifras de colesterol total se obtuvieron mediante el método enzimático Col oxidasa-peroxidasa y los triglicéridos mediante método enzimático. Para determinar el C-HDL se empleó el método de precipitación

con fosfotungtato. La determinación de C-LDL se realizó con la fórmula de Friedewald: $C\text{-}LDL = C\text{-}L\text{ total} - C\text{-}HLD - Tg/2,2$.¹⁶

Las determinaciones hormonales de insulinemia se realizaron utilizando kits diagnósticos proporcionados por el CENTIS. La insulina se determinó por método de radio inmuno ensayo con una sensibilidad de 5uIU/ml y un rango de normalidad de 5-35 μ IU/ml con un coeficiente de variación inter e intraensayo de 6,2 y 7,1% respectivamente.

El índice de resistencia a la insulina empleado fue el HOMA-IR, calculado a partir de los valores iniciales de glucosa e insulina siguiendo el modelo homeostático (HOMA), de acuerdo con la fórmula: $RI = (\text{insulinemia ayuna } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{glucemia ayuna (mmol/l)}) / 22,5$.¹⁷ El valor de referencia estandarizado en el laboratorio del INEN es 2,6, por lo que cifras superiores a la misma son indicadoras de insulinorresistencia.

Grosor íntima media carotídeo y determinación de placas de ateroma

Se colocó el paciente en decúbito supino con ligera laterización del cuello, ubicándose un transductor lineal con frecuencia de 7,5 MHz en posición longitudinal con respecto a la arteria carótida común en la posición latero superior del cuello por dentro del músculo esternocleidomastoideo, con la señal del electrocardiograma activada para obtener imágenes vasculares al final de la diástole, visualizándose con una profundidad de 4 cm.

Para la determinación del GIM se examinó la arteria carótida común en un segmento de 10 mm distal a la emergencia del bulbo carotídeo. Se realizaron las mediciones a nivel de la pared posterior, mediante el software QLAB, que emplea un programa semiautomático de detección de bordes (Figura 1A). La medición del GIM se adquiría si el éxito en la detección era mayor del 90%.

Los percentiles carotídeos de la arteria carótida común derecha e izquierda fueron determinados de acuerdo a la edad, sexo y raza del paciente según los datos brindados por el Bogalusa Heart Study¹⁸ y el estudio

MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis).¹⁹ Al existir discrepancia entre los percentiles encontrados para ambas arterias carótidas, se adjudicó al paciente el percentil de mayor valor.

Para determinar la presencia de placas ateromatosas se exploraron los siguientes segmentos: arteria carótida común, bulbo carotídeo y su bifurcación, así como la emergencia de las arterias carótidas interna y externa de ambos lados. Se definió la placa ateromatosa como una estructura focal que invade el lumen arterial al menos 0,5 mm, o con un grosor un 50 % mayor que el GIM del territorio carotídeo circundante, o un engrosamiento $\geq 1,5$ mm medido desde la interfase media-adventicia hasta la interfase íntima-lumen (Figura 1B).^{20,21}



Consideraciones éticas

Los individuos que participaron en la investigación fueron participantes voluntarios. Todos los pacientes brindaron su consentimiento informado antes del inicio de la investigación. El estudio se condujo de acuerdo con las guías propuestas en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se exponen las características generales de la muestra estudiada. Se incluyeron un total de 239 pacientes con sospecha de trastornos en el metabolismo de los carbohidratos: 143 (59,8 %) mujeres, edad media ($54,7 \pm 8,98$ vs $55,4 \pm 9,37$, para mujeres y hombres respectivamente), 74 (31,5 %) con presencia de insulinorresisten-

Tabla 1. Características generales según el sexo de los pacientes			
Variables	Femenino n= 143	Masculino n= 96	Total n=239
Edad	54,7±8,98	55,4±9,37	55±9,13
Tabaquismo	31 (21,68%)	21 (21,88%)	52 (21,76%)
Antecedentes de HTA	79 (55.24%)	41 (42.71%)	120 (50,21%)
Antecedentes de Dislipidemia	55 (38,5%)	19 (19,8%)	74 (31,0%)
PAS (mmHg)	128,15±18,86	135,07±18,83	136,91±19,03
PAD (mmHg)	79,05±13,34	82,01±12,22	84,58±11,38
IMC (Kg/m ²)	27,90±6,58	27,47±4,29	27,68±4,33
CCin (cm)	89,57±12,34	97,36±12,22	93,41±12,36
Glicemia (mmol/L)	4,80±2,10	4,78±1,44	4,77±1,08
Insulinemia (µIU/ml)	9,97±5,51	9,34±4,89	9,35±4,55
HOMA - IR	1,67±0,47	2,16±1,58	2,08±1,45
Colesterol (mmol/L)	2,24±2,21	5,23±1,11	5,72±1,37
C-HDL (mmol/L)	1,45±0,41	1,22±0,57	1,30±0,36
C-LDL (mmol/L)	3,21±0,94	2,96±0,78	3,28±0,94
Triglicéridos (mmol/L)	1,93±0,91	2,10±1,25	1,88±0,82
GIM Carotideo (mm)	0,72±0,15	0,76±0,17	0,78±0,15
Presencia de placa de ateroma	28 (19,6%)	32 (33,3 %)	60 (25,1 %)

Tabla 2. Correlación del HOMA-IR con las variables clínicas, bioquímicas y ultrasonográficas incluidas en el estudio.			
Variables		Correlación (R)	Significación Estadística (p)
Clínicas	Presión Arterial Sistólica	0,159	0,015
	Presión Arterial Diastólica	0,197	0,002
	Índice de Masa Corporal	0,314	0,000
	Circunferencia de la Cintura	0,380	0,000
Bioquímicas	Colesterol Total	0,051	0,435
	HDL Col	-0,078	0,237
	LDL Col	0,029	0,655
	Triglicéridos	0,143	0,028
Ultrasonográfica	GIM carotideo	0,145	0,027

cia, 84 (35,7 %) con GIM \geq 75 percentil y 60 (25,1 %) con placa ateromatosa carotídea.

Existió un predominio del sexo femenino y del antecedente de HTA como factor de

riesgo coronario clásico. Resulta interesante señalar que los valores medios de C-LDL y triglicéridos de la población en estudio, se encontraban por encima de los valores normales de referencia.

Tabla 3.		Magnitud en los cambios de los valores de algunas variables clínicas, bioquímicas y ultrasonográficas en relación con el aumento del Homa-IR.	
Variables		Aumento por cada unidad de Homa-IR	Significación Estadística (p)
Clínicas	Presión Arterial Sistólica (mmHg)	0,025	0,015
	Presión Arterial Diastólica (mmHg)	0,039	0,002
	Índice de Masa Corporal (kg/m ²)	0,099	0,000
	Circunferencia de la Cintura (cm)	0,144	0,000
Bioquímica	Triglicéridos (mmol/L)	0,021	0,028
Ultrasonográfica	GIM Carotideo (mm)	0,021	0,027

La CCin, el IMC, la PAS y PAD, los triglicéridos y el GIM carotideo mostraron, por ese orden, una correlación positiva y significativa con los niveles de HOMA IR. El resto de las variables lipídicas no mostraron similares resultados (Tabla2).

La Tabla 3 muestra la magnitud estimada de los cambios en las variables clínicas, bioquímica y ultrasonográfica en relación con el incremento de 1 unidad del HOMA IR, siendo todos significativos estadísticamente.

Respecto a la presencia de aterosclerosis subclínica en la muestra en estudio, existió

un incremento significativo de pacientes con GIM \geq 75 percentil en aquellos con HOMA-IR $>$ 2,6 (43 de 74 [58,1 %]) en comparación con los que tenían un HOMA-IR menor (41 de 161 [34,2 %]), $p= 0.000$ OR 2,92 (2,00-4,25) (Figura 2). También existió un incremento, aunque no significativo, en la presencia de placa ateromatosa carotidea en el grupo de pacientes con insulinorresistencia en comparación con aquellos con HOMA IR \leq 2,6 (35,1 % vs 21,1 %, $p= 0,086$ OR 1.56 (0,89-2,73), respectivamente (Figura 3).

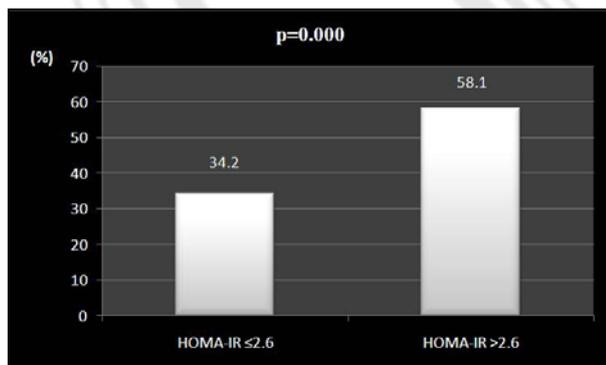


Figura 2 Porcentaje de pacientes con GIM carotideo \geq 75 percentil según la presencia de insulinorresistencia.

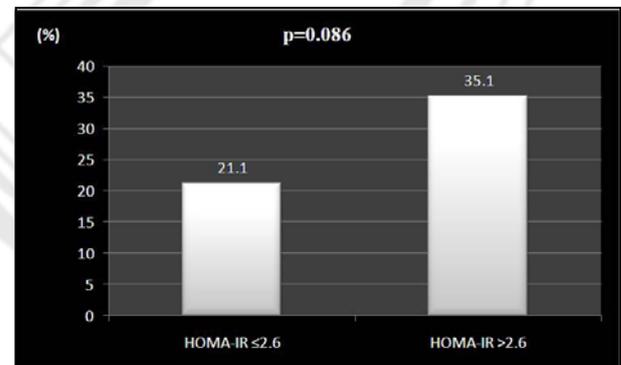


Figura 3 Porcentaje de pacientes con presencia de placa de ateroma según la presencia de insulinorresistencia.

DISCUSIÓN

Los principales hallazgos en nuestro estudio fueron: a) El GIM carotideo mostró una correlación significativa y un incremento proporcional por cada unidad de aumento en los niveles de HOMA-IR y b) Existió un incremento significativo en la presencia de GIM ≥ 75 percentil de acuerdo con la edad, sexo y raza en los pacientes con insulinorresistencia en comparación con aquellos con HOMA-IR $\leq 2,6$. En los últimos años, se ha obtenido una evidencia creciente que indica que la inflamación crónica está relacionada simultáneamente con la disfunción endotelial, la aterosclerosis y la resistencia a la insulina.²² Múltiples estudios han encontrado resultados similares al nuestro en relación con el vínculo potencial entre la insulinorresistencia y la presencia de aterosclerosis carotídea.^{5,10,12,15,23-24}

Algunos, han señalado que el efecto de la insulinorresistencia en la aterosclerosis pueden también estar mediados por la influencia de la hipertensión, la dislipidemia y la obesidad central que se asocia frecuentemente en estos pacientes,²⁴ factores de riesgo con importante prevalencia en nuestra muestra y que mostraron también una correlación significativa con los niveles de HOMA-IR. El papel de esta influencia sobre la asociación encontrada entre la insulinorresistencia y la aterosclerosis subclínica parece ser controversial, pues diversos estudios han demostrado que esta asociación permanece significativa después del ajuste con cada uno de estos factores de riesgo,^{10,25} mientras que otros señalan una dependencia con cada uno de los componentes del síndrome metabólico.^{5,12,24}

Algunas investigaciones han reportado que los niveles incrementados de insulina son predictores de cambios aterogénicos en estadios más tempranos que la propia hiperglicemia.^{5,26} La insulina no sólo estimula directamente la expresión de moléculas de adhesión celular,²⁷ sino también irrumpe en el balance entre la producción de óxido nítrico y endotelina-1 que conduce a la disfunción endotelial.²⁸

En nuestra investigación se demostró además un incremento proporcional del GIM carotideo en 0,021 mm por cada incremento

en una unidad de HOMA-IR. En un estudio prospectivo de tres años de duración en 99 infantes se demostró que la persistencia del síndrome metabólico durante este periodo se asoció a valores significativamente mayores de GIM carotideo.¹³

Estos resultados sugieren que no solo la intensidad, sino también la persistencia de la insulinorresistencia, influyen en la progresión de la enfermedad aterosclerótica. En este sentido, Polak y colaboradores estudiaron la progresión del GIM carotideo durante un periodo de 12 años en 1441 pacientes diabéticos divididos en dos grupos según la modalidad terapéutica recibida: tratamiento intensivo vs tratamiento convencional. Ellos demostraron que el tratamiento intensivo se asoció significativamente con una progresión más lenta del GIM carotideo (0,014 mm menos en comparación con el grupo de tratamiento convencional, $p=0,048$).²⁹

Por tanto, las claras ventajas inherentes a la ultrasonografía carotídea en comparación con otras modalidades de imagen como la cuantificación del score de calcio coronario, permiten monitorizar en los pacientes con insulinorresistencia la progresión o regresión de la enfermedad aterosclerótica y el efecto de las modalidades terapéuticas empleadas en el transcurso del tiempo.

En nuestro estudio encontramos un predominio del sexo femenino y edades predominantes de debut entre los 40 y 60 años, lo que coincide con lo reportado en la literatura, donde siempre se destaca una mayor prevalencia de la insulinorresistencia en mujeres y un aumento proporcional del riesgo cardiovascular y de disglucemias con la edad.²² En relación con la elevada presencia de hipertrigliceridemia, estudios realizados en nuestro país indican que este parece ser uno de los principales factores de riesgo cardiometabólico presentes en nuestro medio.³⁰

CONCLUSIONES

La insulinorresistencia mostró una correlación positiva y significativa con el GIM carotideo y una asociación significativa con la presencia de un GIM carotideo ≥ 75 percentil de acuerdo con la edad, sexo y raza del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diabetes Atlas. [Internet] Disponible en URL: <http://www.eatlas.idf.org/> Consultado, 14 de abril 2008.
2. Oficina Nacional de Estadísticas e Información. Anuario Estadístico de Cuba 2010. La Habana 2011. ISSN 0574-6132.
3. Calderín Bouza RO, Yáñez Quesada MA, Márquez Pérez I, Senra Piedra G, Denis de Armas R, Infante Amorós A, et al. Síndrome Metabólico en familiares de primer grado de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cubana Endocrinol.* 2005;16(3).
4. Yáñez Quesada MA, Yáñez Quesada M, Calderin Bouza R, Cruz Hernández J. Síndrome de insulinorresistencia, una amenaza para la salud. *Rev Cubana Endocrinol.* 2008; 19(3).
5. Fang J, Zhang JP, Luo CX, Yu XM, Lu LQ. Carotid intima-media thickness in childhood and adolescent obesity relations to abdominal obesity, high triglyceride level and insulin resistance. *Int J Med Sci.* 2010;7(5): 278-83.
6. Brohall G, Oden A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med.* 2005;23(6): 609-16.
7. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for Cardiovascular Risk in Asymptomatic Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(12):1169-77.
8. Mookadam F, Moustafa SE, Lester SJ, Warsame T. Subclinical Atherosclerosis: Evolving Role of Carotid Intima-Media Thickness. *Prev Cardiol.* 2010;13(4):186-97.
9. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance.* *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:e50-103.
10. de Lima Sanchez P, de Mello MT, Elias N, Fonseca FA, de Piano A, Carnier J, et al. Improvement in HOMA-IR is an independent predictor of reduced carotid intima-media thickness in obese adolescents participating in an interdisciplinary weight-loss program. *Hypertens Res.* 2011;34(2):232-38.
11. Park SW, Kim SK, Cho YW, Kim DJ, Song YD, Choi YJ, et al. Insulin resistance and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2009;205(1):309-13.
12. Yang B, Li TD, Wang JS, Zhi G, Jin WS, Xu Y. Insulin resistance and carotid atherosclerosis in 221 patients with potent hyperglycemia. *Chin Med Sci J.* 2005;20(2): 108-11.
13. Toledo-Corral CM, Ventura EE, Hodis HN, Weigensberg MJ, Lane CJ, Li Y, et al. Persistence of the metabolic syndrome and its influence on carotid artery intima-media thickness in overweight Latino children. *Atherosclerosis.* 2009;206(2):594-98.
14. Fernández-Real JM. Resistencia a la insulina y aterosclerosis. Impacto del estrés oxidativo en la función endotelial. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2008; 8:45C-52C.
15. Vázquez Vigoa A, Vázquez Cruz A, Calderín RO, Buchaca EF, Cruz Álvarez NM, Jiménez Paneque R, et al. Síndrome Metabólico en pacientes hipertensos esenciales. *Nefrología.* 2003;23(5):423-31.

16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and Beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetología* 1985; 28(7):412-19.
17. Ascaso JF, González-Santos P, Hernández Mijares A, Mangas Rojas A, Masana Marín L, Núñez-Cortés JM, et al. Diagnóstico de síndrome metabólico. Adecuación de los criterios diagnósticos en nuestro medio. *Rev Clin Esp*. 2006;206(11):576-82.
18. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Chen W, et al. Distribution and predictors of carotid artery intima-media thickness in young adults: the Bogalusa Heart Study. *PrevCardiol*. 2007;10(4):181-89.
19. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, et al. Multi Ethnic Study of Atherosclerosis: Objectives and Design. *Am J Epidemiol*. 2002;156(9):871-81.
20. Ibáñez B, Pinero A, Orejas M, Badimón JJ. Nuevas técnicas de imagen para la cuantificación de la carga aterosclerótica global. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(3):299-309.
21. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Disease*. 2004;18(4):346-49.
22. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PW. Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Incident Cardiovascular Events in the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2005;54(11):3252-57.
23. Bokemark L, Wikstrand J, Attvall S, Hulthe J, Wedel H, Fagerberg B. Insulin resistance and intima-media thickness in the carotid and femoral arteries of clinically healthy 58-year-old men. The Atherosclerosis and Insulin Resistance Study (AIR). *J Intern Med*. 2001;249(1):59-67.
24. Bertoni AG, Wong ND, Shea S, Ma S, Liu K, Preethi S, et al. Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Subclinical Atherosclerosis. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care*. 2007;30(11):2951-56.
25. Park SW, Kim SK, Cho YW, Kim DJ, Song YD, Choi YJ, et al. Insulin resistance and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2009;205(1):309-13.
26. Atabek ME, Pirgon O, Kivrak AS. Evidence for association between insulin resistance and premature carotid atherosclerosis in children obesity. *Pediatr Res*. 2007;61(3):345-49.
27. Kim I, Moon SO, Kim SH, Kim HJ, Koh YS, Koh GY. Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule 1(ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1(VCAM-1), and E-selectin through nuclear factor-kappa B activation in endothelial cells. *J Biol Chem*. 2001;276(10):7614-20.
28. Pandolfi A, Solini A, Pellegrini G, Minzione G, Di Silvestre S, Chiozzi P, et al. Selection insulin resistance affecting nitric oxide release but not plasminogen activator inhibitor-1 synthesis in fibroblasts from insulin -resistance individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(11):2392-97.
29. Polak JF, Backlund IYC, Cleary PA, Harrington AP, O'Leary DH, Lachin JM, et al. Progression of Carotid Artery Intima-Media Thickness during 12 Years in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*. 2011;60(2):2607-13.
30. Castillo Arocha I, Armas Rojas N, Dueñas Herrera A, González Greck OR, Arocha Marino C, Castillo Guzmán A. Riesgo cardiovascular según tablas de la OMS, el estudio Framingham y la razón apolipoproteína B/apolipoproteína A1. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2010;29(4).

Recibido: 15 de diciembre del 2010.

Aceptado: 22 de enero del 2011.