

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS Fundada en 1551

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSTGRADO

Disfunción endotelial en adultos jóvenes con o sin antecedentes de diabetes mellitus 2

TESIS para optar el Título de : ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

AUTOR

Cesar Eduardo López Petrovich

ASESOR : Germán Valenzuela Rodríguez

LIMA – PERÚ 2004

RESUMEN

Objetivo: Comparar la frecuencia de disfunción endotelial en adultos sanos con antecedente (CADM) y sin antecedente de Diabetes Mellitus (SADM) mediante la evaluación doppler de la vasodilatación postoclusiva de la arteria humeral.

Diseño: Entre los meses de Abril y Setiembre del 2004, evaluamos prospectivamente a 71 individuos en el servicio de cardiología no invasiva del HNGAI. Se consideró una prueba anormal, aquella donde existió un porcentaje menor al 4.4% de dilatación del valor basal de la arteria humeral. Concomitantemente se estudió la biometría sanguínea, niveles de glucosa en ayunas, perfil lipídico y niveles de homocisteína plasmáticos.

Resultados: La edad promedio de los pacientes evaluados fue 27.6 años (DS 5.98). 30 (42.3%) fueron varones. No se encontraron diferencias entre edad y sexo para ambos grupos. Ambas poblaciones difirieron significativamente en los valores de colesterol total y colesterol LDL, los cuales fueron mayores en el grupo CADM. Se encontraron pruebas anormales en 11/35 individuos del grupo CADM y en 6/36 individuos del grupo SADM (p NS). La vasodilatación postoclusiva de la arteria humeral en el grupo CADM fue en promedio 0.0431 (DS 0.0745) y en el grupo SADM 0.0430 (DS 0.0332) (p NS).

Conclusiones: Se encontró 17/71 de individuos jóvenes sin factores de riesgo cardiovascular, con pruebas anormales sugerentes de disfunción endotelial. La frecuencia de pruebas anormales fue mayor en el grupo CADM, sin embargo no se encontró diferencias en el grado de vasodilatación entre ambas poblaciones. Recomendamos el seguimiento de las poblaciones en riesgo, empleando esta prueba.

ABSTRACT

Objective: To compare the frequency of endothelial dysfunction in adults-healthy individuals with antecedent of Diabetes (ADM+) and without antecedent of Diabetes (ADM-) using the doppler evaluation o vasooclusive patterns of brachial artery.

Design: From April 2004 to September 2004, we made a prospective evaluation of 71 individuals in the Cardiology Service of Guillermo Almenara Hospital. We considered an abnormal result if there was a percentage below 4.4 of the vasodilation in brachial artery. On the other hand, we measured haemoglobin levels, glicemia, lipidic profile and plasmatic homocysteine levels.

Results: The mean age of the population was 27.6 years (SD 5.98). 30 (42.3%) were male. We did not find differences in age and sex for this groups. This populations differed significativaly in cholesterol levels : total, LDL and tryglicerides which were elevated in ADM+ group. We found abnormal tests in 11/35 ADM + individuals and in 6/36 ADM- individuals (p NS). The postoclusive vasodilation of brachial artery was 0.0431 mm (DS 0.0745) in ADM + group and 0.0430 mm (DS 0.0332) in ADM- group. (p NS)

Conclusion: We found abnormal tests suggestive of endothelial dysfunction in 17/71 adult healthy people without cardiovascular risk factors. The frequency of abnormal tests was higher in ADM + group, besides we did not fnd statistical differences between these groups. We suggest the follow-up of risk populations, using this test.

INTRODUCCION

En tiempos en que existe una transición epidemiológica en países subdesarrollados, caracterizada por el marcado incremento en la incidencia de Diabetes tipo 2; este fenómeno representa un serio problema de Salud Pública, debido a la gran variedad de complicaciones tardías asociadas a esta enfermedad de afectación multisistémica.⁹

La Diabetes produce anormalidades tanto en la reactividad micro y macrocirculatoria, siendo el endotelio vascular el blanco primario del desbalance del metabolismo glicémico. ¹ Por otro lado, la disfunción endotelial desempeña un papel importante no sólo en la génesis de la placa de ateroma, sino también en la progresión rápida del proceso aterosclerótico.

Esta disfunción precede a la aparición de la placa ateromatosa y se halla presente en individuos con factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, la dislipidemia, la diabetes, entre otros.⁵

Hay evidencias que indican que los niveles de glucosa elevados pueden alterar las propiedades antiaterogénicas y antitrombóticas del endotelio vascular, jugando un rol primordial en la génesis de las complicaciones micro y macrocirculatorias de la diabetes ⁴.

La fase inicial del daño endotelial es definido como la perturbación endotelial, la cual se refiere a una disfunción reversible caracterizada por un incremento simultaneo de vWF y tPA a niveles 2 veces del estándar. Esta perturbación está asociada con un estado protrombótico progresivo y un riesgo incrementado de eventos trombóticos, los cuales a la larga podrían representar un índice pronóstico negativo para los pacientes ⁸.

Existe poca información en cuanto a la reactividad vascular de los pacientes con un alto riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2, así como de individuos con intolerancia a la glucosa, ya que la mayoría de estudios fueron realizados en pacientes con Diabetes ya establecida ¹.

MATERIAL Y METODOS

Entre los meses de Abril del 2004 y Setiembre del 2004, evaluamos prospectivamente a 71 pacientes, 35 casos y 36 controles de acuerdo a los siguientes criterios:

Casos: Individuos que cumplan los criterios de inclusión y exclusión con antecedente familiar de Diabetes Mellitus 2.

Controles: Individuos que cumplan los criterios de inclusión y exclusión sin antecedente familiar de Diabetes Mellitus 2.

Universo y muestra:

Criterios de Inclusión:

- 1.-Edad entre 18 y 30 años
- 2.-Reposo físico absoluto en las 24 horas anteriores a la evaluación
- 3.-Aceptación de participar en el estudio mediante firma de consentimiento informado

Criterios de Exclusión:

- 1.-Consumo de cualquier número de cigarrros en los últimos 6 meses.
- 2.-Enfermedades crónicas:
 - Hipertensión Arterial.- 3 mediciones con valores de presión arterial por encima de 130/80 mmHg
 - Diabetes Mellitus.- glicemia en ayunas mayor a 126 mg%

-Perfil lipídico alterado.- colesterol total mayor a 240mg% y triglicéridos en sangre mayores a 200 mg%

-Enfermedad cardíaca o vascular.- por datos de anamnesis

-Insuficiencia Renal Crónica.-con creatinina mayor de 1.5mg %

-Infección por VIH-SIDA.- por datos de anamnesis

3.-Consumo de alcohol

4.-Enfermedades agudas concomitantes

5.-Fiebre en la semana previa al estudio

6.-Consumo de fármacos antihipertensivos, hipolipemiantes, glucocorticoides, antineoplásicos, agentes psicoactivos, y broncodilatadores.

-El enrolamiento de los sujetos participantes se efectuó mediante avisos ubicados en los Consultorios de Endocrinología y de Pie Diabético del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Todas las pruebas fueron realizadas en el laboratorio de análisis clínicos del HNGAI.

-Posterior a la evaluación de datos anamnésicos fue realizada la evaluación de la función endotelial teniendo en cuenta que la prueba fue realizada entre las 8.00 AM y 9.00 AM en un ambiente a temperatura ambiental, tranquilo, después de 10 minutos de reposo en posición supina. Las mujeres se encontraron entre el 6^{to} y el 15^{vo} día de su ciclo menstrual y no consumían anticonceptivos.

Descripción de la prueba.-

Se usó un transductor lineal de 7.5 MHz obteniéndose la imagen longitudinal de la arteria humeral antes y 1 minuto después de desinflar un manguito de presión colocado en el antebrazo previamente inflado a 50 mmHg por encima de la presión sistólica durante 5 minutos. La dilatación post-oclusiva (dependiente del endotelio) mayor del 4.4% fue considerada como normal respecto al registro basal.

Un solo observador entrenado en la técnica fue el encargado de realizar todas las mediciones.

-Posteriormente los individuos seleccionados fueron enviados al laboratorio de análisis clínicos con la finalidad de realizar las pruebas:

-Glucosa en ayunas.

-Perfil lipídico completo (ayuno de 12 horas).

-Dosaje de homocisteína en sangre.

-Los resultados obtenidos fueron comparados empleándose:

-Estadística descriptiva.

-Pruebas de normalidad: Kolmogorov-Smirnow.

-Pruebas para 2 muestras: T de Student o de Chi cuadrado según sea el caso.

RESULTADOS

En la Tabla 1 podemos apreciar la distribución de ambas poblaciones por edad y sexo. Se evaluaron a 35 casos y a 36 controles sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas para estas variables. La edad promedio de los casos fue 29.3 años y la de los controles 25.97 años. En ambos grupos se evaluaron a 15 varones.

Tabla 1 : Datos clínicos de ambas poblaciones

| Variable | Casos | Controles |
|------------|--------------|---------------|
| Edad | 29.37 (5.76) | 25.97 (5.79)* |
| Sexo (M/F) | 15/20 | 15/21** |

* p NS según T de Student

**p NS según chi cuadrado

En la Tabla 2 se encuentran los promedios de los datos de laboratorio entre ambas poblaciones. Se evaluó el nivel de hemoglobina, el valor de glicemia en ayunas, los niveles de colesterol y triglicéridos así como el nivel de homocisteína en la sangre.

Para el nivel de hemoglobina, que fue en promedio 14 gramos para ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. A diferencia de ello, se encontró un nivel mayor de glicemia en ayunas con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.005$). Asimismo los valores de colesterol total, LDL y triglicéridos fueron mayores en el grupo de casos ($p < 0.005$), mientras que el nivel de colesterol HDL fue mayor en el grupo de controles ($p < 0.005$)

El dosaje de homocisteína mostró diferencias entre ambos grupos, dado que fue de 10.63 $\mu\text{mol/l}$ en los casos y de sólo 7.82 $\mu\text{mol/l}$ en los controles ($p < 0.005$)

Tabla 2: Datos de laboratorio de ambas poblaciones

| Variable | Casos | Controles |
|--------------------|----------------|------------------|
| Hemoglobina | 14.22 (0.68) | 14.18 (0.68)* |
| Glicemia en ayunas | 5.06 (0.57) | 4.52 (0.62)** |
| Colesterol total | 175.60 (18.47) | 151.22 (11.73)** |
| Colesterol HDL | 38.31 (7.14) | 45.36 (6.10)** |
| Colesterol LDL | 112.74 (9.22) | 106.33 (6.28)** |
| Triglicéridos | 113.65 (18.45) | 97.16 (17.91)** |
| Homocisteína | 10.63 (2.10) | 7.82 (2.24)** |

**p<0.5 según T de Student

* p NS según T de Student

El grado de vasodilatación postoclusiva dependiente del endotelio fue evaluado comparativamente entre ambas poblaciones. Para ello se categorizó esta variable desde el punto de vista cualitativo y desde el punto de vista cuantitativo.

Desde el punto de vista cualitativo se consideró una función endotelial normal aquella donde existió un porcentaje mayor o igual de 4.4% del valor basal de endotelio medido antes de la realización de la prueba. Con estas consideraciones se encontró que 11 de los individuos en el grupo de casos tuvieron un endotelio disfuncionante, es decir con una vasodilatación de la arteria humeral menor al 4.4%, a diferencia del grupo de controles en quienes se encontró sólo 6 individuos con esta característica. A pesar de encontrarse diferencias porcentuales entre estos grupos, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p>0.05$)

Desde el punto de vista cuantitativo se midió la vasodilatación postoclusiva de la arteria humeral en ambos grupos. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos

Tabla 3: Frecuencia y grado de vasodilatación endotelial en ambas poblaciones

| Variable | Casos | Controles |
|------------------------------|-----------------|-------------------|
| Frecuencia de DE | 11/35 | 6/36* |
| Vasodilatación del endotelio | 0.0431 (0.0441) | 0.0430 (0.0332)** |

* p NS según chi cuadrado

**p NS según T de student

DISCUSION

Se han descrito las complejas alteraciones del endotelio, tanto a nivel del fenómeno aterosclerótico trombótico, así como a nivel del fenómeno aterosclerótico inflamatorio. Estos cambios han sido referidos como parte de las alteraciones tanto micro como macrovasculares en individuos con Diabetes Mellitus 2 ; sin embargo en estadios de intolerancia a la glucosa, o estadios prediabéticos, algunos estudios han demostrado primero de manera experimental y luego en estudios de cohortes la existencia de estos cambios a nivel del órgano más grande de la economía, cual es el endotelio.

En nuestro estudio se evaluaron dos poblaciones de edad y sexo similares, una de las cuales tuvo la característica de incluir a adultos jóvenes con antecedentes familiares de diabetes. Se estudió fundamentalmente la dilatación vasooclusiva de la arteria humeral endotelio dependiente, es decir aquella vasodilatación que era producida sin la estimulación exógena de fármacos, predominantemente aquellos del grupo de los nitritos.

La frecuencia de disfunción endotelial considerando estos parámetros fue porcentualmente mayor en el grupo de individuos con antecedentes familiares de Diabetes Mellitus 2 (31.42%) versus 16.67% en el grupo de individuos sin esta categoría. A pesar de encontrar esta diferencia porcentual cuantitativa, no se establecieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos probablemente por el tamaño reducido de la población estudiada, o quizás porque las alteraciones a nivel endotelial ocurren predominantemente en grupos con mayor edad.

Desde el punto de vista cuantitativo se midió el promedio obtenido en el diámetro de la arteria humeral y cuál era su variación postoclusiva, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

A pesar de ello, estas poblaciones tuvieron notables diferencias en los valores de algunos factores de riesgo cardiovascular obtenidos mediante examen bioquímico de sangre venosa, como fueron un nivel mayor de glicemia basal en los pacientes con antecedente de Diabetes, niveles mayores de colesterol total , colesterol LDL, y triglicéridos, así como niveles menores de colesterol HDL. Todas estas diferencias numéricas fueron estadísticamente significativas. Del mismo modo se evaluó el contenido de homocisteína plasmática, reconocido como nuevo factor de riesgo cardiovascular, encontrándose niveles mayores en los individuos con antecedente de Diabetes Mellitus 2 ($p < 0.005$)^{12,13}

En los últimos cinco años se ha registrado un incremento del número de reportes a nivel mundial, referidos a la función del endotelio y su relación con algunos factores de riesgo cardiovascular, dentro de ellos la Diabetes.^{2,3,22}

Papaioannou, evaluó a 143 pacientes con Diabetes Mellitus 2 y estudió la relación entre la vasodilatación de la arteria humeral endotelio dependiente y la presencia o ausencia de microalbuminuria. La población estudiada fue de 60 años en promedio, donde fundamentalmente se encontró que la presencia de microalbuminuria es un predictor independiente de la disfunción del endotelio.³²

Enrique Caballero y colaboradores, estudiaron también la vasodilatación endotelial pero estimulada por acetilcolina exógena. A pesar de que de este modo se evalúa la vasodilatación independiente del endotelio (mediada por fármacos), se evaluaron a 143 individuos los cuales fueron divididos en 4 grupos: individuos con diabetes pero sin complicaciones vasculares, individuos con intolerancia a la glucosa, individuos sin intolerancia a la glucosa ni diabetes pero con factores de riesgo para ésta e individuos sanos sin antecedentes de riesgo. Al compararse los 3 primeros grupos con el grupo de individuos sanos, se encontraron respuestas alteradas en la vasodilatación de la arteria humeral, así como niveles elevados de reactantes de fase aguda y moléculas de adhesión endotelial en estos grupos.¹ Este trabajo muestra que las alteraciones del endotelio ocurren muy precozmente en individuos diabéticos sin complicaciones vasculares, con intolerancia a la

glucosa, pero inclusive en aquellos que sólo tienen la carga hereditaria para desarrollar Diabetes en el futuro. Este reporte tiene resultados similares con el nuestro, pero se debe tener en consideración que nosotros evaluamos exclusivamente la vasodilatación de la arteria humeral después de un estrés vasooclusivo, intentando reproducir fenómenos directamente dependientes de la función endotelial.^{7,23,24,25}

Vehkavaara encontró también en 17 adultos jóvenes con intolerancia a la glucosa comparados con 12 adultos jóvenes sin factores de riesgo cardiovascular conocidos, una alteración en la vasodilatación independiente del endotelio (mediada por la administración de **acetilcolina** exógena), la cual fue significativamente menor en los individuos con niveles de glucosa alterados, como reflejo de una alteración precoz de la función endotelial de éstos.⁴

Del mismo modo, Makimattila ha evaluado las alteraciones en la función endotelial pero en adultos jóvenes con Diabetes Mellitus 2 y su relación con el incremento de los niveles de colesterol LDL y LDL oxidado. Algunos reportes a nivel mundial, han evaluado las alteraciones de la función endotelial en niños con Diabetes tipo 1, así como en niños con obesidad, encontrando resultados similares.^{7-11,14-20,23-25}

Una especial consideración merece el hecho de que la evaluación de la función endotelial debe hacerse en individuos que no han sido sometidos a ningún estrés ni físico ni farmacológico, toda vez que el consumo de tabaco, café, ejercicio físico intenso, consumo de fármacos con efectos sobre el endotelio así como el estrés mental, pueden condicionar sesgos en la obtención de los resultados cualitativos y cuantitativos de la vasodilatación endotelio dependiente y endotelio independiente.^{6,15,26-31}

CONCLUSIONES

1.- La vasodilatación endotelio dependiente medida con la cuantificación doppler de los cambios de diámetro de la arteria humeral después de un estímulo físico, es un método inocuo y sencillo para valorar la función endotelial.

2.- Encontramos que un 31.42% de los adultos jóvenes con antecedentes familiares de Diabetes Mellitus 2 tuvieron alteraciones en la vasodilatación postoclusiva de la arteria humeral, marcador directo de la función endotelial. Este porcentaje fue mayor al 16.67% encontrado en la población sin antecedentes familiares de Diabetes Mellitus 2.

3.- El grupo de individuos con antecedentes familiares de Diabetes Mellitus tipo 2 tuvo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mayores niveles de glicemia en ayunas, un perfil de lípidos alterado (mayores niveles de colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos y un menor nivel de colesterol HDL), así como niveles más altos de homocisteína plasmática, al compararse con adultos jóvenes sin antecedentes de Diabetes.

RECOMENDACIONES

- Recomendamos la evaluación de la función endotelial mediante métodos no invasivos en poblaciones con los factores de riesgo mencionados en el presente estudio.
- El método de evaluación de la vasodilatación post oclusiva de la arteria humeral endotelio dependiente, es un método inocuo, accesible, poco costoso y altamente específico. Este método puede utilizarse también para valorar la evolución de la función endotelial en el tiempo, es decir después de haber sometido a los individuos a tratamientos farmacológicos o no farmacológicos.
- Respecto a este punto se han realizado y se siguen realizando intervenciones a nivel mundial con el empleo de una dieta adecuada, uso de estatinas, antioxidantes y más recientemente con el empleo de tiazolidinedionas.
- Sin embargo, nuestra mayor aspiración deberá ser la evaluación de la función endotelial en individuos adolescentes o jóvenes con antecedentes familiares o que posean algún factor de riesgo cardiovascular o la carga hereditaria para éstos inclusive, tal como ha sido realizado en el presente trabajo, pero a mayor escala y con la colaboración de el Seguro Social de Salud, la empresa privada, las organizaciones gubernamentales; con la finalidad de prevenir las devastadoras complicaciones del proceso aterosclerótico, más aun si la Diabetes Mellitus como factor de riesgo cardiovascular está presente.

BIBLIOGRAFIA

1.-Caballero A.E., Arora S., Saouaf R., Lim S.C., Smakowski P., Park J.Y., King G.L. et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for Type 2 Diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1856-1862.

2.-Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and Endothelial Dysfunction: a clinical perspective. *Endocrine Reviews* 2001; 22:36-52.

3.-Tooke J.E., Lay K. Endotheliopathy precedes type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 2047-2049.

4.-Vehkavaara S., Seppala-Lindroos A., Westerbacka J., Groop P.H., Yki-Jarvinen H. In vivo Endothelial Dysfunction characterizes patients with impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1999; 22: 2055-2060.

5.-Makimattila S., Liu M.L., Vakkilainen J., Schelenzka A., Lahdenperá S., Syvanne M., Mantysaari M. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in type 2 Diabetes. Relation to LDL size, oxidized LDL, and antioxidants. *Diabetes Care* 1999; 22: 973-981.

6.-García Fernández R., García J., Concepción A., Peix A., García-Barreto D. Disfunción endotelial en cardiólogos tras una guardia médica. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 1202-1204.

7.-Edelstein S.L., Knowler W.C, Bain R.P, Andres R., Barrett-Connor E.L., Dowse G.K., Haffner S.M. et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM. An analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997; 46: 701-710.

8.-Romano M., Pomilio M, Vigneri S, Falco A., Lelli P, Chiarelli F, Davi G. Endothelial perturbation in children and adolescents with type 1 Diabetes. Association with markers of the inflammatory reaction. *Diabetes Care* 2001; 24:1674-1678.

9.-Rosenbloom A.L., Joe J.R., Young R.S., Winter W.E. Emerging epidemic of type 2 Diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999; 22:345-354.

10.-Treviño R.P., Marshall R.M., Hale D.E., Rodríguez R., Baker G., Gómez J. Diabetes risk factors in low-income Mexican-American children. *Diabetes Care* 1999; 22: 202-207.

11.-Hillier T.A., Pedula K.L. Characteristics of an adult population with newly diagnosed type 2 Diabetes. The relation of obesity and age of onset. *Diabetes Care* 2001; 24: 1522-1527.

12.-Hofmann M.A., Kohl B., Zumbach M.S., Borcea V., Bierhaus A., Henkels M., Amiral J., et al. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21:841-848.

13.-Meigs J.B., Jacques P.F., Selhub J., Singer D.E., Natham D.M., Rifal N., D'Agostino R.B., et al. Fasting plasma homocysteine levels in the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 1403-1410.

14.-Ortiz-Hernández L. Evaluación nutricional en adolescentes. Composición Corporal. *Rev Med IMSS* 2002; 40:223-232.

15.-Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I, Sullivan I.D., Lloyd J.K., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-1115.

16.-Young-Hyman D., Schlundt D.G., Herman L., De Luca F., Counts D. Evaluation of the Insulin Resistance Syndrome in 5- to 10-Year-Old Overweight/Obese African-American Children. *Diabetes Care* 2001; 24:1359-1364.

17.-Icks A., Rosenbauer J., Holl R.W., Grabert M., Rathmann W., Giani G. Hospitalization among diabetic children and adolescents and the general population in Germany. *Diabetes Care* 2001; 24:435-440.

18.-McKeown N.M., Meigs J.B., Liu S., Wilson P. WF. , Jacques P.F. Whole-grain intake is favorably associated with metabolic risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:390-398.

19.-Lawlor D.A., Davey-Smith G., Ebrahim S. Birth weight of offspring and insulin resistance in late adulthood: cross sectional survey. *BMJ* 2002; 325:1-4.

20.-Manderson J.G., Mullan B., Patterson C.C., Hadden D.R., Traub A.I., McCance D.R. Cardiovascular and metabolic abnormalities in the offspring of diabetic pregnancy. *Diabetologia* 2002; 45:991-996.

21.-Stec J.J., Silberhatz H., Tofler G.H., Matheney T.H., Sutherland P., Lipinska I., Massaro J.M., et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation* 2000; 203:1634-1638.

22.-Posch K., Simecek S., Wascher T.C., Jurgens G., Baumgartner-Parzer S., Kostner G.M. et al. Glycated low-density lipoprotein attenuates shear stress-induced nitric oxid synthesis by inhibition of shear stress-activated L-arginine uptake in endothelial cells. *Diabetes* 1999; 48: 1331-1337.

23.-Rudberg S., Stattin E.L., Dahlquist G. Familial and perinatal risk factors for micro- and macroalbuminuria in young IDDM patients. *Diabetes* 1998; 47: 1121-1126.

24.-Bo S., Cavallo-Perin P., Scaglione L., Pagano G. Heritability of cardiovascular risk paramers in subjects with increased susceptibility to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1997; 34: 280-284.

25.-Vestbo E., Damsgaard E.M., Froland A., Mogensen C.E. Birth weight and cardiovascular risk factors in an epidemiological study. *Diabetologia* 1996; 39: 1598-1602.

26.-Correti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J., Celermajer D., Charbonneau F., Creager M.A., Deanfield J., et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:257-265.

27.-Laurent S., Lacolley P., Brunell P., Laloux B., Pannier B., Safar M. Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. *Am. J. Physiol* 1990; 258:H1004-H1011.

28.-Corretti M.C., Plotnick G.D., Vogel R.A. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilation using high-frequency ultrasound. *Am.J.Physiol* 1995; 268: H1397-H1404.

29.-Miura H., Wachtel R.E., Liu Y. Loberiza F., Saito T., Miura M, Gutterman D.D. Flow-induced dilation of human coronary arterioles. *Circulation* 2001; 103:1992-1998.

30.-Joannides R., Haefeli W.E., Linder L., Richard V., Bakkali E.H., Thuillez C., Luscher T.F. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314-1319.

31.-Anderson E.A., Mark A.L. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation* 1989; 79:93-100.

32.-Papaioannou GI, Seip RL, Grey NJ, Katten D, Taylor A, Inzucchi SE, et al. Brachial artery reactivity in asymptomatic patients with type 2 Diabetes Mellitus and microalbuminuria. *Am J Cardiol* 2004;94:294-299.

ANEXOS

1.-FICHA CLÍNICA

Código _____
Edad ____ (años)
Grupo ____ (C-Caso K-Control)
Antecedentes Familiares
Padre ____ (S/N)
Madre ____ (S/N)
Tío(a) paterno(a) ____ (S/N)
Tío(a) materno(a) ____ (S/N)

HC _____
Sexo ____ (M/F)

*Peso al nacer _____ gramos

Examen clínico

Presión Arterial ____/____ mmHg Peso ____ Kg Talla ____ cm
Perímetro de cintura ____ cm IMC ____

Exámenes Auxiliares

Test de dilatación de la arteria braquial _____

Glicemia en ayunas ____ mg%

Test de tolerancia a la glucosa _____

Perfil de lípidos

Colesterol Total _____ mg

Colesterol HDL _____ mg

Colesterol VLDL _____ mg

Colesterol LDL _____ mg

Triglicéridos _____ mg

HNGAFESSALUD

2.-CONSENTIMIENTO INFORMADO

Usted está invitado a participar en un estudio cuyo objetivo es evaluar la función del sistema endotelial en personas aparentemente sanas. El endotelio es el sistema que reviste a todos los vasos sanguíneos y su alteración está relacionada con enfermedades severas como Diabetes, Infartos Cardíacos, entre otras. Por otro lado, evaluaremos también los niveles de grasas de su sangre mediante un Perfil lipídico así como los niveles de glucosa en su sangre.

Si decide participar le haremos una evaluación completa, la misma que no se efectúa de manera rutinaria en individuos sanos fundamentalmente por la escasa disponibilidad de recursos. Dicha evaluación incluirá unas pruebas de sangre para conocer los niveles de grasa (perfil lipídico) y los niveles de glucosa en su sangre (glicemia en ayunas), así como evaluación ecográfica, la cual es un examen que se efectúa al frotar un aparato de plástico (transductor) sobre el brazo, visualizando los cambios después de la oclusión mecánica de éste por un período menor a un minuto, para el caso de la función de su sistema endotelial. Estos procedimientos **gratuitos**, permitirán **predecir el estado de las arterias de su corazón**, así como **detectar niveles de glucosa alterados en su sangre**.

Usted obtendrá los resultados sin ningún costo. Los resultados serán mantenidos confidencialmente. Sólo usted sabrá los resultados de la prueba. Si tuviera alguna pregunta consulte con su médico tratante. Recuerde que como voluntario a nuestro estudio usted tiene muchos derechos. Estos derechos incluyen:

- Estar informado acerca del propósito del estudio
- Haber recibido información sobre el tipo de procedimiento
- Ser aconsejado medicamente sobre alguna enfermedad, una vez que haya recibido los resultados.
- Tener la oportunidad de hacer cualquier pregunta acerca de la investigación
- Tener la oportunidad de aceptar ser voluntario en el estudio sin uso de coerción o fuerza, o negarse al mismo sin que se afecte su cuidado médico.

Yo, _____ con mi firma o huella digital indico que he leído esta información, he decidido participar en este estudio voluntariamente y se me ha otorgado una copia de este consentimiento.

Firma del voluntario

Huella digital

HNGAI, ____ de _____ del 2004.

