

Artículo Original

Grosor Íntima- media y Placa Carotídea en Pacientes Diabéticos
con Hipertensión Arterial y Cardiopatía Isquémica
Carotid Intima -media Thickness and Plaques in Diabetic Patients
with Hypertension and Ischemic Heart Disease

Juan Valiente Mustelier,

Departamento de Ecocardiografía, Hospital de Especialidades FF AA. No 1,
Quito, Ecuador;

Julio O. Cabrera Rego,

Departamento de Cardiología, Hospital Manuel Fajardo, La Habana, Cuba;
Emiliano Izaguirre Cabreja,

Departamento de Ecocardiografía, Hospital de Especialidades FF AA. No 1,
Quito, Ecuador;

Amel Valiente Turro,

Policlínico Docente Moncada, La Habana, Cuba; y

Mercedes A. Turro Fuentes,

Hospital Pediátrico Vaca Ortiz, Quito, Ecuador.

La correspondencia sobre este artículo debe ser dirigida a Dr. Juan Valiente Mustelier. Email:
juanvalientecard@gmail.com

Fecha de recepción: 10 de febrero 2016.

Fecha de aceptación: 4 de marzo 2016.

¿Cómo citar este artículo? (Normas APA):

Valiente Mustelier, J., Cabrera Rego J. O., Izaguirre Cabreja, E.,

Valiente Turro, A., & Turro Fuentes, M. A. (2016). Grosor Íntima- media y Placa Carotídea en Pacientes Diabéticos con Hipertensión Arterial y Cardiopatía Isquémica. *Revista Científica Hallazgos21*, 1 (1), 1- 12. Recuperado de <http://revistas.pucese.edu.ec/hallazgos21/>

Resumen

Introducción: La medida del grosor íntima-media en las arterias carótidas es una forma sensible de detectar de manera incruenta el desarrollo de aterosclerosis. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de placas ateromatosas y medir el grosor íntima-media en la carótida extracraneana de pacientes hipertensos con y sin diabetes mellitus y cardiopatía isquémica crónica. **Método:** Se incluyeron 245 pacientes con edades comprendidas entre 50 y 70 años. Cincuenta y nueve pacientes (24%) tenían una diabetes mellitus tipo II documentada y tratada con hipoglucemiantes orales. A cada paciente se le realizó un ultrasonido de ambas arterias carótidas empleando un transductor lineal de 7,5 MHz. Se midió el grosor de la íntima-media y la presencia o no de placas ateromatosas. Las placas fueron clasificadas de acuerdo a sus características ecocardiográficas. Se hizo un estudio de prevalencia y se obtuvo el riesgo relativo de tener una íntima-media engrosada y de presentar placas ateromatosas. Para todas las comparaciones se consideró $\alpha = 0,05$. **Resultados:** El grosor íntima-media promedio y máximo fue significativamente mayor en los diabéticos. Los diabéticos tuvieron un riesgo relativo (RR) 2,30 veces mayor de tener una íntima-media engrosada ($p=0,00051$). Treinta y un pacientes (60.7%) con diabetes mellitus tenían una o más placas ateromatosas, mientras que 68 pacientes no diabéticos (37.5%) las presentaban ($p<0,05$). El Riesgo Relativo de presentar una placa fue 1,63 veces mayor en diabéticos ($p=0,029$). **Conclusión:** Los pacientes diabéticos, hipertensos con cardiopatía isquémica crónica, tienen una probabilidad mayor de lesión vascular aterosclerosa que aquellos sin diabetes.

Palabras clave: grosor íntima-media carotídeo; placa ateromatosa; diabetes mellitus; hipertensión arterial; cardiopatía isquémica.

Abstract

Introduction: The measurement of the intima-media thickness in the carotid arteries is a sensitive non-invasive form of detecting the development of atherosclerosis. **Objective:** To determine the prevalence of atheromatose plaques and to measure the intima-media thickness in the extracranial carotid of patients with and without diabetes mellitus with high pressure and chronic ischemic heart disease. **Method:** 245 patients were included, with ages between 50 and 70 years. Fifty-nine patients (24%) had documented diabetes mellitus type II and treated with oral hypoglycemics. An ultrasound of both carotid arteries was done to each patient, by applying a 7,5 MHz linear transducer. The thickness of the intima-media was measured and the presence or not of the atheromatose plaques was observed. A prevalence study was done and the relative risk of having a thickened intima-media as well as the presence of atheromatose plaques was obtained. For all comparisons, it was considered $\alpha = 0,05$. **Results:** The mean and maximum intima-media thickness was significantly greater in the group of diabetic patients. They had a relative risk (RR) 2,30 times higher of having a thickened intima-media ($p = 0,00051$). Thirty-one patients (60,7%) with diabetes mellitus had one or more atheromatose plaques, whereas 68 non-diabetic patients (37,5%) did ($p < 0,05$). The RR of having a plaque was 1,63 times higher in diabetic patients ($p = 0,029$). **Conclusion:** The diabetic patients with high blood pressure and chronic ischemic heart disease have a higher probability of an atherosclerosis vascular injury than the non-diabetics.

Keywords: carotid intima-media thickness; atheromatose plaque; diabetes mellitus; arterial hypertension; ischemic heart disease.

Grosor íntima- media y placa carotídea en pacientes diabéticos con hipertensión arterial y cardiopatía isquémica

La enfermedad obstructiva de las arterias coronarias es la entidad patológica aislada de mayor importancia en términos de mortalidad y morbilidad en el mundo, tanto en uno como en otro sexo y su importancia en la sociedad contemporánea se manifiesta por la proporción casi epidémica de personas afectadas (Fuster, Rourke, RA, Walsh, RA., & Poole- Wilson, O., 2008).

El carácter crónico del proceso aterosclerótico conduce a la formación de lesiones focales o placas que, en fases avanzadas pueden ocluir la luz de los vasos. Por tanto, el diagnóstico temprano de la aterosclerosis resulta de gran importancia para establecer programas de tratamiento encaminados a evitar sus complicaciones.

La hipertensión arterial, la dislipidemia, y la hiperglicemia están asociadas a un aumento del grosor de la íntima media carotídea (GIMc) (Matsumoto K., Sera Y., Nakamura H., Ueki Y., Miyake S., 2002). La medición del GIMc por ultrasonidos de alta resolución es un método no invasivo validado para el estudio precoz de afecciones cardiovasculares (De Groot E., Van Leuven SI, Duivenvoorden R, Meuwese MC, Akdim F, Bots ML. 2008), y tiene un elevado valor predictivo de eventos clínicos en pacientes considerados de bajo riesgo (Grewal J., Anand S., Islam S., Lonn E., 2008; Eleid MF., Lester SJ., Wiedenbeck TL., Patel SD., Appleton CP., Nelson MR., et al., 2010; Nambi V., Chambless I., Folsom A., He M., Hu Y., Mosley T., et al., 2010; Lorenz MW., Markus HS., Bots ML., Rosvall M., Sitzer M., 2007).

La Diabetes Mellitus (DM) constituye un riesgo independiente de aterosclerosis y de sus complicaciones, principalmente vasculares, renales, cardíacas y cerebrales (Jensen-Urstad KJ., Reichard PG., Rosfors JS., Lindblad LE., Jensen-Urstad MT., 1996; Schofield I., Malik R., Izzard A., Austin C.,

Heagerty A., 2002). Se ha demostrado que en pacientes diabéticos, el GIMc, es significativamente superior al de individuos no diabéticos de similar edad y sexo (Mohan V., Ravikumar R., Shanthi S., Deepa R., 2000). En un estudio donde se evaluó a 98 pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II, asintomáticos, se encontró que aquellos que tenían un aumento del GIMc mostraban una perfusión miocárdica anormal comparada con los que tenían un GIMc normal (Djaberi R., Schuijf JD., Jukema WJ., Rabelink TJ., Stokkel MP., Smit JW., 2010)

Se han publicado numerosos estudios demostrando la progresión acelerada de aterosclerosis en diabéticos, pero no conocemos ninguno en que se haya explorado el riesgo en pacientes con DM, hipertensión y síndrome coronario crónico estable, asociación de patologías que ocurren frecuentemente en mayores de 50 años.

Con este trabajo pretendemos dar respuesta a la cuestión: ¿el riesgo de lesiones aterosclerosas en diabéticos sigue siendo significativamente elevado en pacientes con hipertensión y cardiopatía isquémica crónica agregadas?

Método

Se incluyó en el estudio de prevalencia a 245 pacientes provenientes de la consulta del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, con edades comprendidas entre 50 y 70 años, con antecedentes de cardiopatía isquémica crónica e hipertensión arterial sistémica (Pepine CJ., Handberg EM., Cooper-DeHoff RM., Marks RG., Kowey P., Messerli FH., et al., 2003). Del total de pacientes se seleccionaron 59 (24%) con diagnóstico documentado de DM tipo II, todos con tratamiento con hipoglicemiantes orales (glibenclamida y/o metformin).

Además, cada uno de los pacientes estaba bajo tratamiento antihipertensivo y antianginoso, ya fuera con antagonista de calcio (verapamil LP, 180 mg diarios) o

betabloqueador (atenolol 50 a 100 mg diarios); también, recibían trandolapril 2 a 8 mg diarios (compulsivo en los diabéticos que lo toleraran) y/o hidroclorotiazida 25mg diarios. A los pacientes se les realizó una historia donde se recogieron diferentes variables clínicas y antropométricas que incluían la edad, el sexo, las cifras de presión arterial sistólica y diastólica. Se realizó, además, una evaluación del grosor de la íntima media de ambas arterias carótidas, definidas como la estructura presente entre el inicio del borde delantero de la primera línea ecodensa y el borde delantero de la segunda línea, incluyendo la interfase íntima-lumen y la interfase media-adventicia a lo que se le denominó por ultrasonidos "Patrón Doble línea" (García R., García J., Concepción A.,

carótida. Se consideró anormal una medida mayor de 0,8 mm. Se exploró la presencia de placas ateromatosas en ambas carótidas y se clasificó, desde el punto de vista del ultrasonido, de la siguiente manera: Tipo I: uniformemente anecoica; Tipo II: predominantemente anecoica; Tipo III: predominantemente hiperecoica; Tipo IV: uniformemente hiperecoica (Montauban van Swindregt AD., Elbers HR., Moll FL., de Letter J., Ackerstaff RG., 1998). Las placas tipo I y II son las que poseen mayor contenido lipídico.

Los pacientes que participaron en la investigación firmaron un documento de conformidad a participar en el estudio. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la institución y se realizó acorde a las normativas de la Declaración de Helsinki.

Las variables categóricas (presencia o no de placas ateromatosas y calidad de las mismas) fueron analizadas por Chi-cuadrado. Las variables continuas (datos clínicos al ingreso, GIMc, lumen carotideo) se analizaron por t de Student para dos grupos independientes. Se

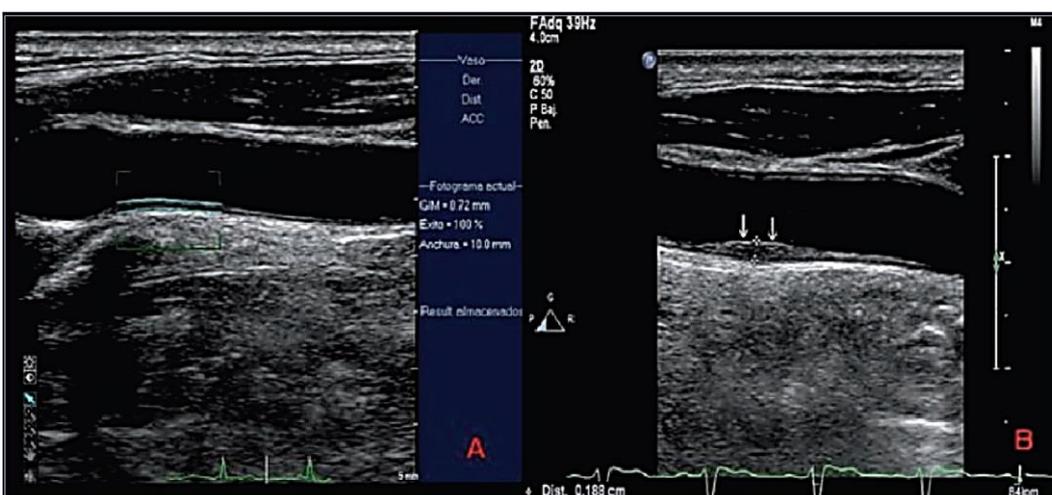


Figura 1.

A. Determinación automática del grosor íntima-media con un 100% de éxito.
B. Placa de ateroma blanda rica en colesterol que protruye a la luz del vaso.

Curbelo MA., García D., 2003) (Ver Figura 1).

El GIMc se midió utilizando un ultrasonido de alta resolución dotado de un transductor lineal de 7,5 MHz y un sistema de detección semiautomática de bordes. Se colocó al paciente en decúbito supino con extensión y ligera lateralización del cuello. Se colocó el transductor de manera tal que el haz ultrasónico incidiera perpendicularmente a la arteria carótida externa. Fueron promediadas un total de 5 mediciones en un espacio de 10 mm de la pared posterior de cada arteria

obtuvo el Riesgo Relativo (RR) de tener un GIMc mayor o igual a 0,8 mm y de tener placas ateromatosas, también se hizo el cálculo de los límites de confianza al 95%. Para todas las comparaciones se consideró $\alpha = 0,05$.

Se hicieron comparaciones entre los diabéticos y no diabéticos con respecto a la cantidad y calidad de las placas ateromatosas. Para ello se empleó la prueba de proporciones para dos muestras independientes.

Resultados

En la Tabla 1 se resumen los datos clínicos al ingreso en el estudio. No se encontró diferencia significativa entre las variables entre diabéticos y no diabéticos, por lo que la muestra se consideró homogénea.

diabéticos y no diabéticos en el lumen de las carótidas.

Treinta y un pacientes (60,7%) con diabetes mellitus tenían una o más placas ateromatosas, mientras que 68 pacientes no diabéticos (37.5%) las presentaban ($p < 0,04$).

Tabla 1

Parámetros clínicos en los grupos de diabéticos y no diabéticos al ingreso en el estudio

| Variable | No diabéticos (%) | Diabéticos (%) | Significación (<0,05) |
|---------------------------------------|-------------------|----------------|-----------------------|
| Total de pacientes | 186 | 59 | |
| Edad | 62.1±8.85 | 63.3±8.43 | 0.2 ns |
| Mujeres | 105 (56) | 40 (68) | 0.51 ns |
| Hombres | 81 (44) | 19 (32) | |
| Fumadores | 49 (26) | 12 (20) | 0.57 ns |
| Peso (Kg) | 72.8±8.92 | 73.3±9.1 | 0.2 ns |
| Antecedentes de infarto del miocardio | 28 (15) | 9 (15,2) | 0,86 ns |
| Presión sistólica | 144±21.7 | 143±25 | 0.26 ns |
| Presión diastólica | 86±9.14 | 83.3±8.9 | 0.07 ns |

Fuente: Historias clínicas. Nota. Media ± desviación estándar; ns=no significativa.

En cuanto a la calidad de la placa ateromatosa definida por la relación fibrosis/contenido lipídico, se puede ver el resultado en la Tabla 3.

Para el análisis de las placas, se unieron las de tipo I y II (de mayor peligrosidad de ruptura) y en el grupo de diabéticos las tuvieron 11 pacientes (21,5%), mientras que en el grupo de no diabéticos hubo 29 pacientes (16,02%) con este tipo de

Los resultados del GIMc se expresan en la Tabla 2. Como se aprecia, el GIMc promedio y el máximo fueron mayores en los diabéticos.

El riesgo relativo (RR) de presentar un GIMc mayor de 0,8 mm, considerado como límite normal, fue 2,30 veces mayor en los diabéticos que en los no diabéticos con límites de confianza al 95% de 1,40 a 3,76 ($p=0,00051$). No se encontró diferencia significativa entre

placas. La diferencia no fue estadísticamente significativa a pesar de la mayor tendencia a presentar placas de mayor riesgo en los

Tabla 2

Grosor íntima-media carotídea en pacientes mayores de 50 años con hipertensión arterial y cardiopatía isquémica crónica.

| Variables | No diabéticos | Diabéticos | Significación (<0,05) |
|--------------------------|---------------|------------|-----------------------|
| Grosor máximo (mm) | 1.45±0.02 | 1.70±0.88 | 0.02 |
| Grosor mínimo (mm) | 0.61±0.22 | 0.62±0.16 | 0.37 |
| Promedio (mm) | 0.90±0.02 | 1.00±0.38 | 0.02 |
| Lumen carótida izq. (mm) | 6.69±0.69 | 6.65±0.81 | 0.40 |
| Lumen carótida der. (mm) | 6.81±0.76 | 6.72±0.73 | 0.25 |

Fuente: Historias clínicas.

diabéticos. El RR de presentar una placa ateromatosa en las arterias carótidas es 1,63 veces mayor en los diabéticos que en los no diabéticos, con un límite de confianza al 95% de 1,05 a 2,54 ($p=0,029$).

Mateo y colaboradores le dan mayor importancia al valor medio que al máximo del GIMc, porque refirieron que el grosor máximo pudiera estar incluyendo una medida focal de lesión aterosclerótica, no siendo representación de la carga aterosclerótica total (Mateo I., Morillas P., Quiles J., Castillo J., Andrade H., Roldán J., et al., 2011).

Tabla 3

Datos de los pacientes con hipertensión arterial y cardiopatía isquémica crónica según presencia y calidad de las placas ateromatosas.

| Clasificación | No diabéticos (%) | Diabéticos (%) |
|---------------|-------------------|----------------|
| Tipo I | 1 (0.55) | 2 (3.92) |
| Tipo II | 28 (15.5) | 9 (17.6) |
| Tipo III | 22 (12.1) | 10 (19.6) |
| Tipo IV | 11 (6.07) | 5 (9.8) |

Fuente: Historias clínicas.

Discusión

Los pacientes del estudio tuvieron una media de edad similar y se hallaban por encima de los 50 años, lo que hizo homogénea la muestra. Es importante tener en cuenta la edad ya que el GIMc aumenta cada año de vida a una tasa de 0,005 a 0,010 mm (O'Leary DH., Bots ML., 2010), de manera que es imperativo emplear poblaciones de edad semejante. Tuvimos más mujeres que hombres en el estudio, hecho poco usual en estudios de aterosclerosis.

Los hallazgos del estudio mostraron un GIMc promedio significativamente mayor en los diabéticos, a expensas del GIMc máximo, lo que puede deberse a que en el estudio se incluyó la medida de las placas, significativamente más frecuentes en el grupo de los diabéticos. En los pacientes del estudio la media del GIMc estuvo por encima de 0,9 mm, valor a partir del cual, se considera anormal (Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G., et al., 2007). Los valores del GIMc en los pacientes diabéticos estuvieron por encima de 1,00 mm, significativamente superior a los no diabéticos. En este sentido,

Según algunos autores, los niveles elevados de glicemia están fuertemente asociados con el GIMc en individuos con riesgo de diabetes o en aquellos que están en estadios iniciales de esta enfermedad (Temelkova-Kurktschiev TS., Koehler C., Henkel E., Leonhardt W., Fuecker K., Hanefeld M., 2000), lo que evidencia mayor probabilidad de enfermedad cardiovascular. Bernard y colaboradores reportaron que el GIM de las carótidas tiene un valor predictivo de eventos coronarios similar al *score* de riesgo de Framingham, lo que sugiere que la combinación de ambos pudiera mejorar la predicción de riesgo en estos pacientes (Bernard S., Serusclat A., Targe F., Charriere S., Beaune J., Roth O., et al., 2005).

Djaberi y colaboradores mostraron que la evaluación del GIMc constituye una herramienta útil en la evaluación de pacientes diabéticos tipo II asintomáticos y riesgo elevado de enfermedad coronaria (Djaberi R., Schuijff JD., Jukema WJ., Rabelink TJ., Stokkel MP., Smit JW., 2010).

En el estudio se halló una mayor prevalencia de placas ateromatosas en diabéticos, similar a los resultados de Bonora y colaboradores (Bonora E., Kiechl S., Oberhollenser F., Egger G., Bonadonna RC., Muggeo M., et al., 2000). Sin embargo, no se observó una diferencia significativa en la

calidad de las placas, lo que puede deberse a que sólo se exploró la carótida extracraneana, o tal vez la muestra fue insuficiente.

Está demostrado que los pacientes con placas de mayor contenido lipídico en la arteria carótida, tienen más frecuencia de *stroke* y ataques de isquemia transitoria (Johnsen SH., Mathiesen EB., 2009) si se compara con individuos con placas de tipo fibrosa, siendo estas últimas más frecuentes en pacientes asintomáticos. El hecho de que los diabéticos tengan mayor frecuencia de placas y tendencia a ser las de mayor vulnerabilidad, los hace más susceptibles de complicaciones cerebrovasculares, independientemente del sitio donde se localicen (Mathiesen EB., Johnsen SH., 2009; Ostling G., Hedblad B., Berglund G., Gonclaves I, 2007).

Namby y colaboradores mostraron que cuando se adiciona la información de la presencia de placas ateromatosas más el GIM de la carótida común a los factores de riesgo tradicional, se mejora la predicción de riesgo de enfermedad coronaria (Nambi V., Chambless LL., He M., Folsom AR., Mosley T., Boerwinkle E., et al., 2012) que cuando se intenta dar información del GIM de toda la carótida. Esto confirma lo difícil que resulta el examen de todos los segmentos de la carótida y el valor agregado de la existencia de placas. El mismo autor había informado con anterioridad, en un análisis de 13 145 participantes del estudio ARIC seguidos durante 15 años, el valor agregado de la asociación de placa carotídea y el GIMc a los factores de riesgo clásicos, sobre todo en individuos de riesgo intermedio, lo que permitió reclasificar el riesgo al 23% en estos individuos (Nambi V., Chambless I., Folsom A., He M., Hu Y., Mosley T., et al., 2010).

Lau y colaboradores muestran similar resultado (Lau KK., Chan YH., Yiu KH., Tam S., Li SW., Lau CP., et al., 2008). Los autores consideran que la asociación de la dilatación mediada por flujo alterada de la arteria

braquial y la presencia de placa carotídea al score de riesgo de Framingham, incrementa la predicción del riesgo coronario, en pacientes con riesgo bajo e intermedio.

Los pacientes del estudio tenían cifras de presión sistólica levemente elevadas, es decir, dentro del grado I de acuerdo a las guías para el tratamiento de la hipertensión arterial del año 2007 ((Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fajard R., Germano G., et al., 2007). Esto llama la atención pues, todos los pacientes, estaban bajo tratamiento antihipertensivo con más de un medicamento y la presión sistólica es la que más afecta la pared vascular (Cuspidi C., Ambrosiani E., Mancia G., Pessina AC., Trimarco B., Zanchetti A., 2002).

En un análisis *post-hoc* de un estudio, en el que se evaluó la progresión del GIMc en adultos con diabetes mellitus, se encontró que las cifras de presión arterial sistólica estaban asociadas con una mayor progresión de la íntima media carotídea (Sibal L., Agarwal SC., Home PD. , 2011). Rajala y colaboradores mostraron que los individuos con presión arterial sistólica elevada tenían mayor prevalencia de placa aterosclerótica en la arteria carótida (Rajala U., Laakso M., Paivansalo M., Suramo I., Keinanen-Kiukaanniemi S., 2005).

Una limitante de nuestro estudio es asumir que el grupo control no tenía diabetes. Es frecuente observar que los hipertensos crónicos tengan resistencia a la insulina (Vázquez A., Calderín RO., Buchaca EF., Cruz NM., Jiménez R., et al., 2003) lo que pudo ser el caso en algunos de nuestros pacientes considerados no diabéticos. Este dato se relaciona con otro estudio donde se halló correlación significativa entre insulinoresistencia y GIMc, y la mitad de los individuos eran hipertensos (Del Busto A., Cabrera JO., Gandarilla JC., Valiente J., 2011).

Conclusiones

Se concluye que la DM le adiciona una agresión a la pared arterial además de la que le impone la presión arterial crónicamente elevada. La evaluación del GIMc provee una excelente oportunidad para estimar el riesgo de aterosclerosis en individuos con diabetes mellitus, además de trazar estrategias de tratamiento en esta población.

Referencias

- Bernard S., Serusclat A., Targe F., Charriere S., Beaune J.,...& Roth O. (2005). Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 28,1158–62.
- Bonora E., Kiechl S., Oberhollenser F., Egger G., Bonadonna RC., & Muggeo M. (2000). Impaired glucose tolerant, Type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis prospective results from the Bruneck study. *Diabetología*. 43,156-64.
- Cuspidi C., Ambrosiani E., Mancia G., Pessina AC., Trimarco B., & Zanchetti A. (2002). On behalf of the APROS Investigators. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens*. 20,1307-14.
- De Groot E., Van Leuven SI., Duivenvoorden R., Meuwese MC., Akdim F., & Bots ML. (2008). Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 5,280–8.
- Del Busto A., Cabrera JO., Gandarilla JC., & Valiente J. (2011). Insulinorresistencia y su asociación con aterosclerosis carotídea subclínica. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc*. 17,167-75.
- Djaberi R., Schuijf JD., Jukema WJ., Rabelink TJ., Stokkel M.P, & Smit JW.(2010). Increased Carotid Intima-Media Thickness as a Predictor of the Presence and Extent of Abnormal Myocardial Perfusion in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 33,372–4.
- Eleid MF., Lester SJ., Wiedenbeck T.L., Patel SD., Appleton CP., & Nelson MR. (2010). Carotid ultrasound identifies high risk subclinical atherosclerosis in adults with low Framingham risk score. *J Am Soc Echocardiogr*. 23, 802-8.
- Fuster V., Rourke RA., Walsh RA., & Poole-Wilson P. (2008). Atherothrombosis. Role of inflammation. In: Hurst's. *The Heart*. 12th ed. New York: McGraw-Hill.
- García R., García J., Concepción A., Curbelo MA., & García D. (2003). Diagnóstico incruento de la aterosclerosis por ultrasonido. Estructura vascular grosor íntima-media de la pared

arterial. Rev Cubana Med. 42(3).

Grewal J., Anand S., Islam S., & Lonn E. (2008). On Behalf of the SHARE and SHARE-AP Investigators. Prevalence and predictors of subclinical atherosclerosis among asymptomatic "low risk" individuals in a multiethnic population. *Atherosclerosis*. 197, 435-42.

Jensen-Urstad KJ., Reichard PG., Rosfors JS., Lindblad LE., & Jensen-Urstad MT.(1996). Early atherosclerosis is retarded by improved long-term blood glucose control in patients with IDDM. *Diabetes*. 45,1253-8.

Johnsen SH., & Mathiesen EB. (2009). Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 11, 21-7.

Lau KK., Chan YH., Yiu KH., Tam S., Li SW., ...& Lau CP. (2008). Incremental predictive value of vascular assessment combined with Framingham risk score for prediction of coronary events in subjects of low-intermediate risk. *Postgrad Med J*. 84, 153-7.

Lorenz MW., Markus HS. , Bots ML, Rosvall M., & Sitzer M. (2007). Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 115, 459-67.

Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fajard R., ...&Germano G. (2007). Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. *Rev Esp Cardiol*. 60, 968.e1-e94.

Mancia G., De Backer G., Dominizack A., Cifkova R., Fagard R.,... & Germano G. (2007). Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European society of Cardiology. *J Hypertens*. 25, 1105-87.

Mateo I., Morillas P., Quiles J., Castillo J., Andrade H., ...& Roldán J. (2011). ¿Qué medida del grosor íntima-media carotideo caracteriza mejor la carga aterosclerótica del paciente hipertenso: valor máximo o medio? *Rev Esp Cardiol*. 64, 417-20.

Mathiesen EB., & Johnsen SH. (2009). Ultrasonographic measurements of subclinical carotid

atherosclerosis in prediction of ischemic stroke. *Acta Nuerol Scan Suppl.* 189, 68-72.

[Medline]

Matsumoto K., Sera Y., Nakamura H., Ueki Y., & Miyake S. (2002). Correlation between common carotid arterial wall thickness and ischemic stroke in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 51, 244–7.

Mohan V., Ravikumar R., Shanthi S., & Deepa R. (2000). Intimal medial thickness of the carotid artery in South Indian diabetic and non-diabetic subjects: The Chennai Urban Populations Study (CUPS) *Diabetologia.* 43, 494–9.

Montauban van Swindregt AD., Elbers HR., Moll F., de Letter J., & Ackerstaff RG.(1998). Ultrasonographic characterization of carotid plaques. *Ultrasound Med Biol.* 24, 489-93.

Nambi V., Chambless I., Folsom A., He M., Hu Y., ... & Mosley T. (2010). Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk. The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study. *J Am Coll Cardiol.* 55, 1600-7.

Nambi V., Chambless L.L, He M., Folsom AR., Mosley T.,... & Boerwinkle E.(2012). Common artery intima-media thickness is a good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur Heart J.* 33:183-90.

O’Leary DH., & Bots ML.(2010). Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J.* 31, 1682–9.

Ostling G., Hedblad B., Berglund G., & Gonclaves I. (2007). Increased echolucency of carotid plaques inpatients with type II diabetes. *Stroke.* 38, 2074-8.

Pepine CJ., Handberg EM., Cooper-DeHoff RM., Marks RG., Kowey P., & Messerli FH. (2003). A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomised controlled trial. *JAMA.* 290, 2805-16.

Rajala U., Laakso M., Paivansalo M., Suramo I., & Keinanen-Kiukaanniemi S. (2005). Blood

pressure and atherosclerotic plaques in carotid, aortic and femoral arteries in Elderly Finns with diabetes mellitus or impaired glucose tolerant. *J Hum Hypertens.* 19, 85-91.

Schofield I., Malik R., Izzard A., Austin C., & Heagerty A. (2002). Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation.* 106, 3037-43.

Sibal L., Agarwal SC., & Home PD.(2011). Carotid intima-media thickness as a surrogate marker of cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 4, 23-4.

Temelkova-Kurktschiev TS., Koehler C., Henkel E., Leonhardt W., Fuecker K., & Hanefeld M.(2000). Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care.* 23, 1830-4.

Vázquez A., Calderín RO., Buchaca E.F, Cruz NM., & Jiménez R. (2003). Metabolic syndrome in patients with essential hypertension. *Nefrologia.* 23, 423-31.