

## Estudio Estructural y Funcional Carotídeo en Familiares de Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

Sônia Silva Prado<sup>1</sup>, Mário Luiz Ribeiro<sup>1</sup>, Gilberto Perez Cardoso<sup>2</sup>, Kelb Bousquet-Santos<sup>3</sup>, Luis Guillermo Coca Velarde<sup>4</sup>, Antônio Cláudio Lucas da Nóbrega<sup>3</sup>

Hospital Universitário Antônio Pedro - Universidade Federal Fluminense (UFF)<sup>1</sup>, Departamento de Ciências Médicas - UFF<sup>2</sup>, Departamento de Fisiologia e Farmacologia - UFF<sup>3</sup>, Instituto de Matemática - UFF<sup>4</sup>; Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ - Brasil

### Resumen

**Fundamento:** La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los países occidentales, principalmente de origen cardiovascular. Con base en la historia familiar de diabetes - aun en individuos no diabéticos -, ante el aumento de riesgo de enfermedad cardiaca coronaria, se hace necesaria la utilización de reconocidos marcadores sustitutos de aterosclerosis precoz, como las mediciones por ecografía carotídea.

**Objetivo:** Comparar tanto características estructurales (espesor íntima-medio - EIM) como funcionales (medidas de distensibilidad) de arterias carotídeas de los individuos con historia familiar (HF+) y de los no parientes de portadores de DM2 (HF-), todos sin factores de riesgo cardiovasculares reconocidos.

**Métodos:** Un total de 32 individuos (19 HF+ y 13 HF-), con edad entre 21 y 47 años, de ambos sexos, fueron sometidos a estudio ultrasonográfico de alta resolución de las carótidas (comunes e internas) bilateralmente. Los grupos presentaban comparación ( $P > 0,05$ ) de edad, índice de masa corporal (IMC), presión arterial, glucosa y insulina de ayuno, leptina y proteína C reactiva (PCR).

**Resultados:** El espesor íntima-medio de las arterias carótidas comunes izquierdas (ACCI) se mostró estadísticamente más elevado ( $P = 0,029$ ) en los HF+ ( $0,568 \pm 0,107$  mm) que en los HF- ( $0,477 \pm 0,116$  mm). El análisis de regresión múltiple identificó como pronosticadores independientes de la EIM de ACCI la edad, el IMC superior al normal, la PCR y el LDL-colesterol.

**Conclusión:** Individuos con historia familiar de DM2, aun sin desórdenes metabólicas laboratoriales detectadas, presentaron mayor espesor íntima-medio en territorio carotídeo común izquierdo que pacientes sin tal parentesco. Sin embargo, no hubo alteración funcional de la arteria. (Arq Bras Cardiol 2009;92(3):190-196)

**Palabras clave:** Arteria carótida primitiva/anatomía & histología, diabetes mellitus tipo 2.

### Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), una enfermedad que alcanza rápidamente proporciones pandémicas, es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los países occidentales<sup>1,2</sup>. La principal etiología de las muertes en portadores de DM2 es de origen cardiovascular, lo que constituye un "riesgo coronario equivalente"<sup>1,3</sup>.

Las evidencias de aterosclerosis ya están elevadas antes aun del cuadro manifiesto, y hay muchos estudios (en portadores o no de DM2), en los últimos 20 años, sobre formas de detección de aterosclerosis precoz<sup>4,5</sup>.

El ultrasonido carotídeo de alta resolución, inicialmente descrito por Pignoli et al<sup>6</sup> y corroborado más tarde por el mismo

autor, ha se mostrado una herramienta útil, en tiempo real, no-invasiva, reproducible, segura y a un costo aceptable, una verdadera ventana para la aterosclerosis sistémica<sup>7</sup>. Permite tanto un estudio estructural (como espesor íntimo-medio, ya considerado marcador sustituto de enfermedad cardiovascular subclínica y un fuerte pronosticador de futuros eventos vasculares) como funcional (elasticidad) del vaso<sup>5,7-16</sup>.

De esa manera, cuando se toma en consideración la historia familiar de diabetes, aun en individuos no diabéticos y sin los factores de riesgo cardiovasculares conocidos - como un aumento *per se* de riesgo de enfermedad cardiaca coronaria -, la utilización de las mediciones ecográficas carotídeas puede convertirse en un importante marcador de aterosclerosis precoz<sup>17-19</sup>.

### Métodos

Se invitaron, mediante los medios de difusión de Rio de Janeiro, y por intermedio de los pacientes del ambulatorio de endocrinología del Hospital Universitario Antônio Pedro (Hup)

Correspondencia: Sônia Silva Prado •

Rua Santa Clara, 41/201 - Copacabana - 22041-010 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil  
E-mail: [ssprado@cardiol.br](mailto:ssprado@cardiol.br)

Artículo recibido el 28/04/08; revisado recibido el 22/06/08; aceptado el 02/07/08.

con diagnóstico de diabetes mellitus en la ficha medica, a parientes de primero y segundo grados de portadores de diabetes mellitus tipo2 (HF+) y de pacientes-control (aquellos sin historia familiar de diabetes mellitus tipo 2 - HF-) para entrevista en el periodo de julio de 2004 a enero de 2006. Se excluyeron a los individuos con: edad inferior a los 18 años y/o superior a los 50; hábitos de tabaquismo; actividad deportiva competitiva; historia de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y/o de enfermedad arterial periférica; relato de uso de cualquier tratamiento terapéutico; y mujeres en fase gestacional. Ante el rigor de selección, se obtuvieron inicialmente 31 voluntarios HF+ y 15 HF-. De esos pacientes, se excluyeron la cantidad de 12 HF+ y 2 HF- en el examen clínico inicial, ya que presentaban presión arterial sistólica (PAS) >140 mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD) >90 mmHg y glucemia capilar de ayuno >110 mg/dl. En el análisis laboratorial, se excluyeron a los individuos con glucemia de ayuno mayor o igual a 110 mg/dl y/o glucemia tras 2 horas de carga oral de 75 g de dextrosa (prueba de tolerancia oral a la glucosa - PTOG) mayor que 140 mg/dl, colesterol sérico total >240 mg/dl y/o triglicéridos séricos >150 mg/dl. Los grupos, de ambos los sexos, tuvieron la característica que sigue a continuación: 19 HF+, edad entre 23 y 47 años (promedio 37,94 años); 13 HF-, edad de 21 a 46 años (promedio 34 años).

Se obtuvo el formulario de consentimiento informado de todos los voluntarios antes de su ingreso al estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Huap, en investigación involucrando seres humanos.

A la visita inicial, el voluntario fue sometido a un cuestionario estandarizado (datos personales y antecedentes mórbidos familiares). Después, se hizo la obtención de los valores antropométricos: índice de masa corporal (IMC); peso/altura<sup>2</sup> (en kg/m<sup>2</sup>); perímetro de la cintura (c<sub>1</sub>) y de la cadera (c<sub>2</sub>) en centímetros - en consonancia con el International Diabetes Federation (2005), en el que la cintura corresponde a la mínima circunferencia entre el apéndice xifoide y el ombligo. Se calculó también la relación entre los perímetros c<sub>1</sub>/c<sub>2</sub>, llegándose al índice cintura-cadera (ICC). Seguidamente se midió la glucemia de ayuno (de 12 horas) capilar (Accutrend, Roche, Inc.). Se midió la presión arterial sistémica (PA - fases I y V de Korotkoff), con el individuo en la posición sentada, 10 minutos tras reposo en ambiente tranquilo, con temperatura de cerca de 22° C, utilizándose un esfigmomanómetro de mercurio estándar, con manguito adecuado a las dimensiones del brazo, posicionado en el nivel del corazón. La presión del pulso (PAS - PAD), se calculó en milímetros de mercurio.

A la segunda visita, en un único centro laboratorial de análisis clínicos, tras ayuno de 12 horas, los individuos fueron sometidos, por medio de colecta de sangre venosa (vena antecubital), a la medición de: glucemia de ayuno (G) y PTOG (método automatizado: glucosa oxidasa/peroxidasa, Advia 1650, kit Advia 1650, Bayer, Alemania); insulina plasmática (I) (quimioluminiscencia, Immulite, 2000, kit DPC, EUA); colesterol total (método enzimático automatizado: colesterol oxidasa/peroxidasa, Advia 1650, kit Advia 1650, Bayer, Alemania); triglicéridos (método cinético enzimático automatizado); HDL-colesterol (método enzimático automatizado, Advia 1650, kit Advia Dasa [método directo, fabricación IN-HOUSE]); LDL-colesterol

(calculado mediante ecuación de Friedewald [LDL-colesterol = colesterol total - (HDL-colesterol) + triglicéridos/5]); PCR-us (turbidimetría: Born, BN II Dade Berhing, kit Dade Berhing, EUA) - en que valores inferiores a 0,05, por limitación del método, se los consideraron como iguales a 0,05 -; y leptina (radioinmunoensayo, manual con Alto Delfio, kit IN-HOUSE). A partir de la obtención de los valores G e I, se calculó el índice de resistencia a la insulina con la utilización del modelo matemático de Homa-IR ((I\* G/22,5)\* 0,0555).

La tercera visita tuvo lugar en el laboratorio de ecocardiografía del servicio de cardiología del Huap, en sala climatizada (22 y 24°C). Se utilizó un aparato ecográfico de alta resolución (Vivid 3, General Electric), con capacidad de medición de hasta centésimo de milímetros y transductor lineal 13 MHz. Todos los estudios fueron realizados por uno de los dos médicos entrenados - "ciegos" a la condición clínica de los examinados.

También atendiendo a las especificaciones de las sociedades nacionales de ecocardiografía, reanálisis de las mediciones fueron realizados por otro médico (diferente del examinador), con todos los datos gravados y almacenados en CD-ROM, para subsiguiente procesamiento *off-line*. El estudio carotídeo fue bilateral - examinado en posición supina -, con preliminar barrido exploratorio transversal (para acceder su anatomía), seguido de análisis longitudinal (para obtención de las imágenes, en módulo B, y las medidas). Se posicionó la cabeza a un ángulo 45° - para acceso oblicuo anterior, lateral y posterior (se tomó en cuenta como acceso de análisis el posterior) -, hacia el lado contrario a la localización de la arteria a estudiarse. Seguidamente, se obtuvo el espesor íntima-medio (EIM), definido como la distancia entre el borde de la interfase lumen-íntima carotídea y el borde de la interfase media-adventicia, de la pared posterior de las arterias carotídeas común (ACC) e interna (ACI).

Los puntos de referencia para la medición de la ACC fueron: en el punto antes de la ACC dilatarse para su bifurcación (punto cero), 5 mm distales del punto 0 (punto 1), 10 mm distales del punto 0 (punto2) y 15 mm distales del punto 0 (punto3). Respecto a la ACI, la medición fue: en el nivel del bulbo (punto 0'), a 2,5 mm proximales del punto 0' (punto 1') y a 5 mm proximales del punto 0' (punto 2'). Las mediciones del EIM se realizaron de acuerdo con el punto máximo de la onda R del electrocardiograma (ECG) - fase diastólica - de grabación simultánea al aparato de ecografía.

Los valores utilizados para análisis estadístico fueron generados por un único examinador y con base en el promedio de las diferentes medidas de cada segmento arterial estudiado. Es decir, arteria carótida común izquierda (ACCI), arteria carótida común derecha (ACCD), arteria carótida interna izquierda (ACIL), arteria carótida interna derecha (ACID).

Tras la obtención del EIM y del rayo interadventicio (R) (al corte longitudinal, durante las fases sistólica, al final de la onda T del ECG, y diastólica) de las arterias carótidas comunes, utilizamos las medidas de la ACCI - debido a la relevancia del EIM, con relación a los dos grupos estudiados - como fuente de análisis de los parámetros de distensibilidad arterial, de acuerdo con las formulaciones de los estudios Aric y Smart, señaladas más adelante<sup>14-16</sup>:

$$a) \text{ TAC} = [D(s) - D(d)]/D(d);$$

## Artículo Original

- b)  $SI = \ln [PAS / PAD] / TAC$ ;  
 c)  $CAC = ([Ds - Dd] / Dd) / (PAS - PAD)$ ;  
 d)  $YEM = (R/EMI) \times \{ [PAS - PAD] / TAC \}$ ,

TAC - tensión arterial circunferencial; D(s) - diámetro carotídeo a la sístole; D(d) = diámetro carotídeo a la diástole; SI = índice de rigidez arterial carotídea (o índice  $\beta$ ); ln = logaritmo natural; CAC = coeficiente de complacencia arterial carotídea; YEM = módulo elástico de Young.

Luego de la consecución de los datos por dos examinadores, se calculó el coeficiente de variabilidad interobservador. Para el estudio de la concordancia de las mediciones de los valores de EIM carotídeo (variables numéricas) entre los dos observadores, en los dos grupos estudiados, se utilizaron la correlación de Spearman y el método gráfico de Brand & Altman.

Se utilizaron las pruebas t de Student y Wilcoxon para comparación de los niveles promedios de variables numéricas. Para el estudio de la influencia de diversos factores sobre variables respuestas, como ACCD, ACCI, ACID y ACII, se utilizaron modelos de regresión lineal múltiple, con todas las medidas clínicas y laboratoriales como variables independientes, en cada uno de los modelos. El programa estadístico utilizado para análisis fue el S-Plus 6.0, con P significativo cuando menor que 0,05 ( $P < 0,05$ ).

A fin de alcanzar el objetivo principal del estudio, y tomando como referencia el estudio de Pannaciuelli et al<sup>17</sup> - que agruparon sus voluntarios de forma semejante al nuestro interés (entre HF+ y HF-) al realizar una prueba t -, el cálculo muestral se basó en la diferencia esperada entre las medidas de 0,07 mm, en una desviación estándar esperada de 0,05 para un poder estadístico de 0,8 y un valor de P de 0,05. Así, se pudo llegar al número de 10 individuos en cada grupo<sup>17</sup>.

## Resultados

Los datos generales, bioquímicos y de ultrasonido están detallados en las Tablas 1, 2 y 3.

Los parientes de diabéticos (HF+) y los controles (HF-) se compararon, sin diferencia significativa, en edad, sexo, IMC, cintura, cadera, ICC, presión arterial sistólica, PP (presión de pulso), HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos, glucemia de ayuno, leptina y PRC-us. El EIM de ACCI fue significativamente mayor en individuos HF+ cuando comparados a los HF- ( $P < 0,03$ ). Hay que resaltar que, debido al hecho de los valores encontrados estar dentro de los límites de normalidad, y asimismo por los métodos empleados, ocurrió también una diferencia significativa de los niveles de HOMA-IR y colesterol total entre los HF+ y los HF-; mostrándose mayor en los primeros ( $P < 0,05$  en ambos), sin, con todo, haber correlación entre los niveles de colesterol y el EIM de ACCI.

No se observó, sin embargo, diferencia significativa respecto a los parámetros de distensibilidad arterial carotídea, entre los HF+ y los HF-, como se detalló anteriormente (tab. 4) en los coeficientes angulares del análisis de regresión (expresos en P) entre esos parámetros, en separado, y otras variables. Por otro lado, se reveló positiva la correlación entre los tres parámetros (SI, CAC e YEM) y la edad (con  $P < 0,05$ ), con la glucemia de

**Tabla 1 – Características básicas de los voluntarios, de acuerdo con la historia familiar de DM2 (n = 32)**

	HF+	HF-	P
Total	19	13	
Edad (años)	38 ± 8	34 ± 9	0,184
Sexo			
Femenino (%)	14 (73,68)	9 (69,23)	0,901
Masculino (%)	5 (26,32)	4 (30,77)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,040 ± 3,240	24,244 ± 3,660	0,347
Cintura (cm)	85,640 ± 7,460	83,510 ± 11,270	0,525
ICC	0,868 ± 0,080	0,825 ± 0,072	0,135
PAS (mmHg)	120,260 ± 11,590	115,000 ± 8,440	0,172
Presión de pulso (mmHg)	45,420 ± 12,340	47,538 ± 10,870	0,621

Valores son promedio ± desviación estándar. IMC - índice de masa corporal; PAS - presión arterial sistólica; HF+ = positiva historia familiar de diabetes mellitus tipo 2 (DM2); HF - ausencia de historia familiar de diabetes mellitus tipo 2.

**Tabla 2 – Análisis laboratorial dos voluntarios, conforme historia familiar de DM2 (n = 32)**

	HF+	HF-	P
Colesterol total (mg/dl)	190,150 ± 29,940*	162,850 ± 34,900	0,024
Glucemia de ayuno (mg/dl)	88,260 ± 6,930	84,770 ± 5,890	0,148
HOMA-IR	1,420 ± 0,670*	0,929 ± 0,540	0,037
Insulina de ayuno (mU/ml)	6,460 ± 2,939	4,460 ± 2,650	0,058
HDL-colesterol (mg/dl)	56,680 ± 8,370	54,920 ± 8,780	0,571
LDL-colesterol (mg/dl)	118,740 ± 29,190	102,080 ± 26,040	0,109
Triglicéridos (mg/dl)	77,630 ± 24,550	64,460 ± 25,820	0,155
PTOG (mg/dl)	92,220 ± 14,330	92,460 ± 22,080	0,971
Leptina (mg/dl)	17,950 ± 11,860	13,980 ± 6,680	0,284
PCRus†	0,358 ± 0,250	0,240 ± 0,180	0,159

Valores son promedio ± desviación estándar. DM2 - diabetes mellitus tipo 2; HF+ = positiva historia familiar de DM2; HF- = negativa historia familiar de DM2; PRCus - proteína C reactiva ultrasensible; PTOG - prueba de tolerancia oral a la glucosa; HDL - high density lipoprotein; LDL - low density lipoprotein; VLDL - very low density lipoprotein. †Valores obtenidos, al laboratorio, inferiores a 0,05 fueron convertidos en 0,05, para fines de cálculo. \*  $P < 0,05$ .

ayuno correlacionada al CAC y al SI ( $P < 0,05$ ) y a la PAS con YEM y CAC ( $P < 0,04$ ). No obstante, no se detectó correlación de significancia estadística entre el rayo y las medidas de distensibilidad y de la estructura arterial (tab. 5).

Los resultados del análisis de regresión de EIM de ACCI con otras variables independientes en todos los individuos (tab. 6) denotaron correlación positiva con IMC ( $P < 0,001$ ), edad ( $P = 0,001$ ), PCR-us ( $P = 0,007$ ), PAD ( $P < 0,05$ ) y factor

**Tabla 3 – Análisis ecográfico de los voluntarios de acuerdo con la historia familiar de DM2**

	HF+	HF-	P
EIM ACCD (mm) *	0,561 ± 0,115	0,521 ± 0,117	0,604
EIM ACID (mm)	0,464 ± 0,126	0,421 ± 0,076	0,275
EIM ACCI (mm)†	0,568 ± 0,107*	0,477 ± 0,116	0,030
EIM ACII (mm)	0,480 ± 0,125	0,404 ± 0,123	0,095
EIM ACCD + ACID (mm)	1,026 ± 0,061	0,941 ± 0,230	0,247
EIM ACCI + ACII (mm)	1,048 ± 0,022*	0,881 ± 0,312	0,025
EIM ACCI+ACII +ACCD +ACID (mm)	2,075 ± 0,015	1,822 ± 0,520	0,641
SI	1,410 ± 0,198	1,379 ± 0,150	0,617
CAC (mm <sup>2</sup> Kpa <sup>-1</sup> )	0,002 ± 0,001	0,002 ± 0,001	0,967
YEM (Kpa) *	471,240 ± 305,960	327,620 ± 145,270	0,305
Rayo (mm)	3,537 ± 0,300	3,482 ± 0,370	0,650

Valores son promedio ± desviación estándar. DM2 - diabetes mellitus tipo 2; HF+ = positiva historia familiar de DM2; HF- = negativa historia familiar de DM2; IRA - índice de rigidez arterial; YEM - módulo elástico de Young; CAC - complacencia arterial carotídea; ACCI - arteria carótida común izquierda; EIM - espesor íntima-medio; ACCD - arteria carótida común derecha; ACID - arteria carótida común derecha; ACII - arteria carótida interna izquierda; VI - ventrículo izquierdo; SI - índice de rigidez arterial carotídeo; CAC - coeficiente de complacencia arterial carotídea; YEM - módulo elástico de Young. \*Los valores de ACCD e YEM fueron logarítmicamente transformados. † P < 0,05.

pariente de portador de DM2 (P = 0,03).

En tiempo, consideramos como cintura alterada la que cuyo valor excede los parámetros normales adoptados tanto por International Diabetes Federation, que establece, para Brasil, los valores: cintura femenina ≤ 80 cm y masculina ≤ 90 cm; como por NCEP ATP III: femenina ≤ 88 cm y masculina ≤ 102 cm.

Respecto a la correlación interobservador, utilizándose las mediciones de ACCI, se observó que los niveles medidos por los dos observadores fueron semejantes (P = 0,2944) y presentaron una correlación significativa (r = 0,737 y P = 0,0109). Para las mediciones de ACII, además de la semejanza de las mediciones entre los observadores (0,7637), no se detectó correlación significativa (r = 0,1641 y P = 0,5761).

## Discusión

Este es el primero estudio con parientes de diabéticos en el que se analizan, en separado, los seguimientos arteriales carotídeos, además de la asociación de evaluación de los parámetros estructurales y funcionales de la carótida.

Con referencia al estudio estructural carotídeo, se pudo observar el mismo cuadro de mayor EIM carotídeo común en parientes de diabéticos (también en adultos jóvenes), cuando comparados a los controles, como revela Pannacciulli et al<sup>17</sup>. Sin embargo, nuestro estudio demostró que los valores de EIM e IMC (en ambos grupos) fueron menores que en el

**Tabla 4 – Influencias de las variables independientes sobre SI, CAC (en mm<sup>2</sup>Kpa<sup>-1</sup>) e YEM (en Kpa), utilizando el análisis de regresión, en los individuos estudiados, con resultados en valor de P (n = 32)**

	SI	CAC†	YEM
Edad (años)	<0,001*	0,002*	<0,001*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,374	0,867	0,092
Sobrepeso/obesidad	0,193	0,720	0,090
Cintura alterada (#)	0,888	0,614	0,938
PAS (mmHg)	0,406	0,034*	0,006*
PAD (mmHg)	0,433	0,062	0,803
CT (mg/dl)	0,109	0,233	0,068
HOMA - IR	0,029*	0,076	0,443
LDL-colesterol (mg/dl)	0,058	0,264	0,040*
TG (mg/dl)	0,295	0,241	0,559
HDL-colesterol (mg/dl)	0,944	0,704	0,786
Glucemia de ayuno (mg/dl)	0,043*	0,016*	0,129
PTOG (mg/dl)	0,768	0,818	0,929
PCR-us	0,775	0,798	0,348
Insulina de ayuno (mcU/ml)	0,070	0,166	0,610
Leptina (mg/ml)	0,114	0,328	0,395
Rayo (mm)	0,075	0,110	0,118
Ser pariente de portador de DM2	0,617	0,967	0,186

SI - índice de rigidez arterial carotídea; CAC - coeficiente de complacencia arterial; YEM - módulo elástico de Young; IMC - índice de masa corporal; sobrepeso/obesidad - individuos que presentaron IMC anormal (ya por sobrepeso, ya por obesidad); PAS - presión arterial sistólica; PAD - presión arterial diastólica; CT - colesterol total; TG - triglicéridos; HOMA-IR - homeostasis model assessment; LDL - low density lipoprotein; HDL - high density lipoprotein; PTOG - prueba de tolerancia oral a la glucosa; PCR-us - proteína C reactiva ultrasensible; # - ya por los criterios de la IDF, ya por los de NCEP ATP III; † - multiplicación del coeficiente angular obtenido por 10.000. \* P < 0,05.

**Tabla 5 – Influencias de las variables estructurales y funcionales arteriales carotídeas sobre el rayo (en centímetros) de arteria carótida común en los individuos estudiados (n = 32)**

	Coefficiente angular	P
Promedio de ACCD (mm)	0,119	0,311
Promedio de ACID (mm)	0,054	0,380
Promedio de ACCI (mm)	0,013	0,840
Promedio de ACII (mm)	0,036	0,622
Promedio de YEM (Kpa)	-0,488	0,118
Promedio de CAC (mm <sup>2</sup> Kpa <sup>-1</sup> )	0,0007	0,110
Promedio de SI	-0,174	0,075

ACCD - arteria carótida común derecha; ACID - arteria carótida interna derecha; ACCI - arteria carótida común izquierda; ACII - arteria carótida interna izquierda; YEM - módulo elástico de Young; CAC - coeficiente de complacencia arterial carotídea; SI - índice de rigidez arterial carotídea.

**Tabla 6 – Influencias de las variables independientes sobre el EIM de ACCI, utilizando análisis de regresión, en los individuos estudiados (n=32)<sup>17</sup>**

	Coefficiente angular	P
Edad (años)	0,008*	0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,020*	<0,001
Sobrepeso/obesidad	0,121*	0,002
Cintura alterada (†)	0,056	0,190
PAS (mmHg)	0,003	0,092
PAD (mmHg)	0,005*	0,045
CT (mg/dl)	0,001	0,143
HOMA – IR	0,060	0,061
LDL-colesterol (mg/dl)	0,002*	0,019
TG (mg/dl)	0,0005	0,578
HDL-colesterol (mg/dl)	-0,001	0,710
Glucemia de ayuno (mg/dl)	0,003	0,392
PTOG (mg/dl)	0,0005	0,681
PCR-us	0,269*	0,007
Insulina de ayuno (mcU/ml)	0,013	0,081
Leptina (mg/ml)	0,0003	0,882
Rayo (mm)	0,013	0,840
Ser pariente de portador de DM2	0,091*	0,030

IMC - índice de masa corporal; sobrepeso/obesidad - individuos que presentaron IMC anormal (ya por sobrepeso, ya por obesidad); PAS - presión arterial sistólica; PAD - presión arterial diastólica; CT - colesterol total; HOMA-IR - homeostasis model assessment-insulin resistance; LDL - low density lipoprotein; HDL - high density lipoprotein; TG - triglicéridos; PTOG - prueba de tolerancia oral a la glucosa; PCR-us - proteína C reactiva ultrasensible; † - ya por los criterios de la IDF, ya por los de NCEP ATP III; DM2 - diabetes mellitus tipo 2. \* P < 0,05.

estudio de Pannacciulli. El promedio de EIM fue de 0,840 mm ± 0,010 en HF+ y 0,770 mm ± 0,001 en los HF- versus 0,560 mm ± 0,107 en HF+ y 0,477 mm ± 0,110 en HF-, este último en nuestro estudio. El promedio de IMC (kg/m<sup>2</sup>) por ellos encontrado fue de 30,0 ± 0,500 en HF+ y 29,400 ± 0,500 en HF- versus 25,040 ± 3,240 y 24,240 ± 3,660, respectivamente, en nuestro estudio. No detectamos tampoco una asociación con glucemia de ayuno y/o con la PTOG.

La ACC (independientemente de la asociación con la enfermedad arterial coronaria) demuestra un alto grado de reproductibilidad, cuya manifestación del proceso aterosclerótico se presenta de grosor difuso por proliferación progresiva de células musculares lisas y deposición de matriz; un segmento superficial, de paredes retas, que reposa en paralelo a la superficie de la piel, de fácil análisis. Ello difiere de la ACI, cuya manifestación se muestra por lesión focal aterosclerótica (o placas), de localización profunda en el cuello, con paredes de origen no paralelas, así como su reposo (en relación a la superficie cervical).

En el presente estudio, la correlación significativa de los valores obtenidos de EIM de ACCI por los dos observadores refuerza dicha reproductibilidad del método ultrasonográfico

en la práctica clínica, de acuerdo con los estudios previos. Esa correlación no se aplica a los valores de ACI, lo que refuerza su aspecto anatómico limitante de análisis.

Al tomarse en cuenta que la ACCI nace directamente del arco aórtico - con menor estrés de corte (EC - *shear stress*) y también asociación de DM2 con menor EC de la ACC - se hace necesario resaltar que es en arteria carótida común mismo donde lesiones ateroscleróticas se desarrollan más precozmente<sup>20-23</sup>.

En estudio de Balletshofer, se reafirma la asociación entre disfunción endotelial y resistencia insulínica en jóvenes hijos de diabéticos, independientemente de los clásicos factores de riesgo cardiovasculares<sup>24</sup>.

En estudios observacionales y clínicos, a excepción de uno de correlación débil, el EIM se mostró un marcador de enfermedad cardiaca vascular subclínica, asociada a tradicionales factores de riesgo tanto de enfermedad cardiaca coronaria (de acuerdo con nuestros resultados: PCR, LDL-colesterol y PAD) como de carga aterosclerótica coronaria. Fue también predictivo de subsiguientes cuadros cardiovasculares y un precoz indicador de aterosclerosis, además de un valioso marcador de riesgo por análisis no invasiva<sup>5-7,10-11,14,20-27</sup>.

Respecto a las propiedades estructurales carotídeas, ninguna comparación con estudios previos, con igual perfil de individuos de análisis, se pudo realizar a causa de su no existencia en la literatura médica. Al hacerse referencia a otra población de estudio, se verifica concordancia en los hallazgos de correlación de SI y CAC, con glucemia de ayuno.

Además de ello, se ratifica que la rigidez arterial no es independiente de los factores de riesgo de cuadros vasculares, con relación directa (en nuestro estudio sólo respecto a la complacencia arterial y al módulo elástico) con los niveles de PAS. En lo que se refiere a los niveles de presión arterial, hay que evidenciarse que los individuos de los dos grupos analizados en nuestro estudio no presentaban diferencias significativas entre ellos, además de presentar valores normales (criterios JOINT VII)<sup>28</sup>.

Asimismo, hay que añadir que nuestros grupos de estudio (tanto HF+ como HF-) no presentaban los clásicos factores de riesgo cardiovasculares del score de Framingham. Además de ello, por cuenta de mayores valores de HOMA-IR y colesterol total (dentro, con todo, de los límites de la normalidad), esos grupos no fueron suficientes para producir alteración funcional vascular, con niveles detectables de parámetros de distensibilidad inferiores a los otros estudios pertinentes. Aún se reafirma que la retirada de los mayores valores de HOMA-IR y CT de los HF+, como un análisis aislado, mantuvo la diferencia significativa de los niveles de EIM de ACCI entre los grupos estudiados, lo que refuerza la influencia de las características hereditarias.

En virtud de no haber sido detectada diferencia significativa de las medidas de rayo entre los HF+ y los HF-, tampoco detectamos otro componente de la aterogénesis (¿grupo de edad promedio inferior a 50 años?, ¿bajos índices promedios de EIM?), que desempeña un rol de freno en el desarrollo del significante compromiso del lumen arterial (remodelación)<sup>29</sup>.

Varios estudios sugieren factores genéticos como influenciadores del EIM carotídeo. Éste puede ser de mayor poder discriminatorio entre los pacientes de mayor y menor

riesgo cardiovascular en comparación con el análisis de la distensibilidad arterial. Ello sucede específicamente en grupos de parientes de diabéticos, y el ultrasonido es la importante y práctica oportunidad de estudiar la evolución precoz de aterosclerosis<sup>30</sup>. Una nueva propuesta de marcador de riesgo cardiovascular, para evaluación de la susceptibilidad de enfermedad cardíaca coronaria, considera todavía las limitaciones de todos los scores de riesgo<sup>26</sup>.

Hay diversas limitaciones de nuestro estudio. Una de ellas es la utilización de medidas físicas para definirse enfermedad cardiovascular en actividad, además de auto-relato de inexistencia de síntomas correspondientes (es decir, individuos aparentemente saludables), aunque sea la metodología utilizada por diversos estudios relevantes para ese tipo de análisis<sup>18</sup>. El número pequeño de individuos estudiados, lo que no permitió la evaluación en separado por sexo, obedece a los criterios de marcador sustituto - los tres criterios de Boissel (más sensible, más prontamente evaluable y conveniente, por ser método no invasivo, con comprobada relación causal entre este y el objetivo clínico) -, cuyas ventajas van desde el menor número de muestra hasta la comprobación de los objetivos ser más directamente asociados con el proceso de la enfermedad<sup>8,30</sup>.

El ultrasonido no permite diferenciar proceso aterosclerótico intimal de hipertrofia medial (por efectos de la presión arterial). Ello se puede entender a principio como limitador del método. Hay, sin embargo, datos que corroboran que el EIM está en relación más directa con la aterosclerosis intimal. En nuestro estudio, la no utilización de mediciones de forma automatizada está de acuerdo con otros análisis recientes, cuya abordaje de carácter manual, cuando bien estandarizada por técnicos entrenados, se muestra tan buena como la obtenida de forma automatizada.

La opción de realizar un análisis ecográfico solamente en la pared posterior, difiriendo de algunos estudios previos (con análisis de las dos paredes), tuvo como base la posibilidad de reducción de nuestra exactitud caso se incluyera la pared anterior. Ello no permitiría una separación fidedigna de las medidas íntima y promedio, y de la utilización de exceso de ganancia para obtenerse. Tomando en cuenta que la presión arterial braquial varía usualmente del 10% al 15% mayor que la presión de la arteria carótida común, la medición de los niveles de presión arterial de modo indirecto (vía braquial), tuvo como base los estudios de Borow y Newburger<sup>31</sup>, que evidenciaron una excelente correlación entre la PA obtenida de forma invasiva y por presión braquial<sup>15</sup>.

La utilización de métodos indirectos de evaluación de resistencia insulínica (RI) (insulinemia de ayuno, HOMA-IR y PTOG), además de marcadores indirectos de RI (IMC, circunferencia abdominal y concentración sérica de triglicéridos) y no del patrón-oro de American Diabetes Association - *clamp* euglicémico hiperinsulinémico - se justifica por suministrar información más pura y reproducible sobre la acción tisular de la insulina, demandar elevado tiempo de realización, aparato de análisis instantánea de niveles de glucemia, bombas de infusión y necesidad de personal altamente especializado y entrenado. Sin embargo, hasta el momento no hay disponible un método de investigación laboratorial que obedezca los criterios para universal aceptación y utilización de análisis de RI, tomando en cuenta

los métodos indirectos, como en diversos estudios, más pasibles de utilización en la práctica clínica<sup>32</sup>.

No se realizó análisis por grupo racial ante la miscegenación racial de nuestro país. La no utilización de sorteo aleatorio puede ser un sesgo del estudio, pero la búsqueda por la eliminación de factores que pudieran oscurecer nuestros resultados nos incentivó en la búsqueda por "voluntarios-estándares".

Hay que destacarse que, hasta la fecha de conclusión del estudio, los valores de referencia de normalidad de EIM fueron ratificados por American Society of Echocardiography, con fecha del año 2006, que excedían bastante a los valores encontrados en nuestro estudio<sup>33</sup>. Sin embargo, el trabajo de Lim et al.<sup>34</sup>, con 137 individuos "saludables", reveló valores de normalidad de EIM de ACC en consonancia, según el grupo de edad, con aquellos encontrados por nosotros en individuos no-parientes de portadores de DM2: edad entre 35 y 39 años -  $0,49 \pm 0,06$ ; entre 40 y 49 años -  $0,52 \pm 0,06$  en el estudio de Lim et al.<sup>34</sup> Así, en términos de valores correspondientes, los parientes de portadores de DM2 estudiados en nuestro trabajo fue ubicado en un grupo de edad más avanzada: de 50 a 59 años de edad -  $0,56 \pm 0,08$  en el estudio de Lim et al.<sup>34</sup>; ratificando, tal vez, la frase de *sir* William Osler (1897): "Nosotros tenemos la edad de nuestras arterias"<sup>34</sup>.

## Conclusión

Los individuos con historia familiar de DM2, aun en la ausencia de intolerancia a la glucosa y/o niveles basales de insulina alterados, presentaron mayores valores de espesor íntima-medio (EIM) carotídeo (alteración estructural), específicamente en el territorio carotídeo común izquierdo, cuando comparados a un grupo sin tal parentesco, no manifestando, sin embargo, alteración del vaso.

La inferencia de la predisposición genética a la DM2, probablemente en asociación a la resistencia insulínica, sobre los niveles de EIM carotídeo, sobre todo en el territorio carotídeo común izquierdo, precediendo la alteración funcional vascular, necesita mayores estudios para elucidar tal asociación.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los voluntarios, al equipo médico del servicio de endocrinología del Huap y al Laboratório Bronstein, sin los que sería inviable la realización de este estudio.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

### Vinculación Académica

Este artículo forma parte de disertación de Maestría de Sônia Silva Prado, por la Universidad Federal Fluminense.

### Referencias

1. Sjöholm A, Nyström T. Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet*. 2005; 365: 610-2.
2. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley Survey. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1588-93.
3. Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM. Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1071-7.
4. Carvalho MHC, Colaço AL, Fortes ZB. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006; 50: 304-12.
5. Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002; 20: 159-69.
6. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Poletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74: 1399-406.
7. Adams MR, Nakagomi A, Keech A, Robinson J, McCredie R, Bailey BP, et al. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation*. 1995; 92: 2127-34.
8. Mancini GB, Dahlöf B, Díez J. Surrogate markers for cardiovascular disease: structural markers. *Circulation*. 2004; 109 (Suppl IV): IV-22-IV-30.
9. Duggirala R, Villalpando CG, O'Leary DH, Stern MP, Blangero J. Genetics basis of variation in carotid artery wall thickness. *Stroke*. 1996; 27: 833-7.
10. Bos MJ, Schipper MA, Koudstaal PJ, Wittman JCM, Hofman A, Breteler MMB. High serum c-reactive protein level is not an independent predictor for stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006; 114: 1591-8.
11. Hashimoto M, Eto M, Akishita M, Kozaki K, Ako J, Iijima K, et al. Correlation between flow-mediated vasodilation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 2795-800.
12. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. *Diabetes Care*. 1999; 22: 233-40.
13. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type II diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia*. 2001; 44: 2107-14.
14. Riley WA, Barnes RW, Evans GW, Burke GL. Ultrasonic measurement of the elastic modulus of the common carotid artery: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 1992; 23: 952-6.
15. Dijk JM, Algra A, van der Graaf Y, Grobbee DE, Bots ML. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease: the SMART study. *Eur Heart J*. 2005; 26: 1213-20.
16. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated stiffness indexes: the ARIC Study. *Circulation*. 1995; 91: 1432-43.
17. Pannaciuoli N, De Pergola G, Ciccone M, Rizzon P, Giorgino F, Giorgino R. Effect of family history of type 2 diabetes on the intimal-media thickness of the common carotid artery in normal-weight, overweight, and obese glucose-tolerant young adults. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1230-4.
18. Lange LA, Bowden DW, Langefeld CD, Wagenknecht LE, Carr JJ, Rich SS, et al. Heritability of carotid artery intima-medial thickness in type 2 diabetes. *Stroke*. 2002; 33: 1876-81.
19. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK, Ferrannini E. Parenteral history of diabetes is associated with increased cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 1989; 9: 928-33.
20. Kornet L, Lambregts J, Hoeks APC, Reneman RS. Differences in near-wall shear rate in the carotid artery within subjects are associated with different intima-media thicknesses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18: 1877-84.
21. Gnaso A, Carallo C, Irace C, Spagnuolo V, de Novara G, Mattioli PL, et al. Association between intima-media thickness and wall shear stress in common carotid arteries in healthy male subjects. *Circulation*. 1996; 94: 3257-62.
22. Irace C, Carallo C, Crescenzo A, Motti C, de Franceschi MS, Mattioli PL, et al. NIDDM is associated with lower wall shear stress of the common carotid artery. *Diabetes*. 1999; 48: 193-7.
23. Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease: the "common soil" hypothesis. *Diabetes*. 1995; 44: 369-74.
24. Balletshofer BM, Ritting K, Enderle MD, Volk A, Maeker E, Jacob S, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation*. 2000; 101: 1780-4.
25. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, Ma J, Chambless LE, Barnes RW, et al. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Stroke*. 1994; 25: 66-73.
26. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newmann III WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1650-6.
27. Blankenhorn DH, Hodis HN. Arterial imaging and atherosclerosis reversal. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14: 177-92.
28. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42: 1206-52.
29. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Koletlis. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. (abstract). *N Engl J Med*. 1987; 316: 1371-5.
30. Kao WHL, Hsueh W-C, Rainwater DL, O'Leary DH, Imumorin IG, Stern MP, et al. Family history of type 2 diabetes is associated with increased carotid artery intimal-medial thickness in Mexican Americans. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1882-9.
31. Borow KM, Newburger JW. Noninvasive estimation of central pressure using the oscillometric method for analyzing systemic arterial pulsatile flow: comparative study of indirect systolic, diastolic, and mean brachial artery pressure with simultaneous direct ascending aortic pressure measurements. *Am Heart J*. 1992; 103: 879-86.
32. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000; 23: 57-63.
33. Gerhard-Herman M, Gardin JM, Jaff M, Mohler E, Roman MJ, Naqvi TZ. Guidelines for noninvasive vascular laboratory testing: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006; 19: 955-72.
34. Lim TK, Lim E, Dwivedi G, Kooner J, Senior R. Normal value of carotid intima-media thickness - A surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21: 112-6.