

La Revista Latinoamericana de Hipertensión publica su cuarto número del año 2006. Los trabajos publicados en este número fueron presentados en el 4° Congreso Latinoamericano de Hipertensión celebrado en el Hotel Maremares, Puerto La Cruz, Estado Anzoátegui, del 31 de Mayo al 3 de Junio de 2006. El primer trabajo fue escrito por el Prof. Jaime Levenson de Paris, Francia, y versa sobre el problema actual de la Disfunción Endotelial y los Métodos de Diagnostico. El Prof. Clímaco Cano escribe dos trabajos en el área de Diabetes Mellitus y Dislipidemia tipo IV y su tratamiento con Drogas. Finalmente se muestra la incidencia de Enfermedad Cerebrovascular en Cantaura. Estado Anzoátegui. Todas las contribuciones son de interés para el cardiólogo, médico internista y médico general.

Dr. Manuel Velasco

Dr. Rafael Hernández-Hernández

Editores en Jefe

Dra. María José Armas de Hernández

Editora Ejecutiva

Editores en Jefe

Manuel Velasco (Venezuela)
Rafael Hernández Hernández (Venezuela)

Editor Ejecutivo

Maria José Armas (Venezuela)

Editores Asociados

Zafar Israili (Estados Unidos)
Carlos Feldstein (Argentina)
Jaime Levenson (Francia)
Anita Israel (Venezuela)
Venkata Ram (Estados Unidos)
Luis Alcocer (Mexico)
Jose Parra (Mexico)
Ayrton Brandao (Brasil)

Comité Editorial

Edgardo Escobar (Chile)
Hugo Baglivo (Argentina)
Freddy Contreras (Venezuela)
Ramiro Sanchez (Argentina)
Gloria Valdez (Chile)
Celso Amodeo (Brasil)
Norman Kaplan (Estados Unidos)
Donald Vidt (Estados Unidos)
Alberto Zanchetti (Italia)
Giuseppe Crippa (Italia)
Raul Gamboa (Peru)
Mario Marahnao (Brasil)
Jesus López Rivera (Venezuela)
Soledad Briceño (Venezuela)
Igor Morr (Venezuela)
Jesus Contreras (Venezuela)
Elsy Rodríguez de Roa (Venezuela)
Pedro Monsalve (Venezuela)
Ivan Soltero (Venezuela)
Carlos Ponte (Venezuela)
Maria Cristina Armas (Venezuela)
Ramon Tellez (Venezuela)
Claude Lenfant (Estados Unidos)
Nora Lopez (Venezuela)
Patricio Lopez Jaramillo (Colombia)

INDIZADA EN:

1) LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud)

- New assessment of endothelium dependent flow-mediated vasodilation to characterize endothelium dysfunction **139**
- Autocuidado de los pacientes hipertensos en la consulta del servicio de cardiología de la ciudad hospitalaria Dr. Enrique Tejeras (CHET), estado Carabobo, Venezuela **143**
- Metformin plus low glimepiride doses, improve significantly HOMA_v and HOMA_{βcell} without hyperinsulinemia in patients with type 2 diabetes **147**
- Ciprofibrate diminishes non-hdcl and improves HDLC in patients with frederickson type iv dyslipidemia Phenotype **153**
- Incidencias de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes que acuden a la consulta de medicina general del hospital central universitario "Jesús María Casal Ramos" durante el lapso enero-febrero del año 2006. Acarigua-Estado Portuguesa **158**
- Enfermedad cerebrovascular y factores de riesgo en pacientes que ingresaron al servicio de medicina interna. Hospital "Dr Luis Alberto Rojas", Cantaura. Estado Anzoategui. Enero-diciembre 2005 **163**

COPYRIGHT

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito de los editores.

Volumen 1, N° 4, 2006
Depósito Legal: PP200602DC2167
ISSN: 1856-4550

Sociedad Latinoamericana de Hipertensión
Dirección: Escuela de Medicina José María Vargas,
Cátedra de Farmacología, piso 3. Esq. Pirineos.
San José. Caracas-Venezuela.

E-mail: latinoamericanadehipertension@gmail.com

Comercialización y Producción:
Felipe Alberto Espino
Teléfono: 0212-881.1907 - 0416-811.6195 / 0414-2189431
e-mail: felipeespino7@gmail.com

Diseño de portada y diagramación:

Mayra Gabriela Espino
Teléfono: 0412-922.25.68
e-mail: mayraespino@gmail.com

Alcance y Política Editorial

La Revista Latinoamericana de Hipertensión es una publicación biomédica periódica, arbitrada, de aparición trimestral, destinada a promover la productividad científica de la comunidad nacional e internacional en toda el área del Sistema Cardiovascular; la divulgación de artículos científicos y tecnológicos originales y artículos de revisión por invitación del Comité Editorial.

Está basada en la existencia de un Comité de Redacción, consistente en Editores en Jefe, Editores asociados y Comité Editorial. Los manuscritos que publica pueden ser de autores nacionales o extranjeros, residentes o no en Venezuela, en castellano o en inglés (los resúmenes deben ser en inglés y castellano). Los manuscritos deben ser trabajos inéditos.

La Junta Directiva de la Revista no se hace responsable por los conceptos emitidos en los manuscritos. Los autores deben aceptar que sus manuscritos no se hayan sometidos o hayan publicados en otra revista. El manuscrito debe ir acompañado de una carta solicitud firmada por el autor principal y el resto de los autores responsables del mismo.

Forma de Preparación de los Manuscritos

Para la publicación de trabajos científicos en la Revista Latinoamericana de Hipertensión, los mismos estarán de acuerdo con los requisitos originales para su publicación en Revistas Biomédicas, según el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (Arch. Intern. Med. 2006;126(36):1-47), www.icmje.com. Además, los editores asumen que los autores de los artículos conocen y han aplicado en sus estudios la ética de experimentación (Declaración de Helsinki). A tales efectos, los manuscritos deben seguir las instrucciones siguientes:

1. Mecanografiar original a doble espacio en idioma español, papel bond blanco, 216 x 279 mm (tamaño carta) con márgenes por lo menos de 25 mm, en una sola cara del papel. Usar doble espacio en todo el original. Su longitud no debe exceder las 10 páginas, excluyendo el espacio destinado a figuras y leyendas (4-5) y tablas (4-5).

2. Cada uno de los componentes del original deberán comenzar en página aparte, en la secuencia siguiente:
 - a. Página del título.
 - b. Resumen y palabras claves.
 - c. Texto.
 - d. Agradecimientos.
 - e. Referencias.
 - f. Tablas: cada una de las tablas en páginas apartes, completas, con título y llamadas al pie de la tabla.
 - g. Para la leyenda de las ilustraciones: use una hoja de papel distinta para comenzar cada sección. Enumere las páginas correlativamente empezando por el título. El número de la página deberá colocarse en el ángulo superior izquierdo de la misma.
3. La página del título deberá contener:
 - 3.1. Título del artículo, conciso pero informativo.
 - a. Corto encabezamiento de página, no mayor de cuarenta caracteres (contando letras y espacios) como pie de página, en la página del título con su respectiva identificación.
 - b. Primer nombre de pila, segundo nombre de pila y apellido (con una llamada para identificar al pie de página el más alto grado académico que ostenta y lugar actual donde desempeña sus tareas el(los) autores.
 - c. El nombre del departamento (s) o instituciones a quienes se les atribuye el trabajo.
 - d. Nombre y dirección electrónica del autor a quien se le puede solicitar separatas o aclaratorias en relación con el manuscrito.
 - e. La fuente que ha permitido auspiciar con ayuda económica: equipos, medicamentos o todo el conjunto.
 - f. Debe colocarse la fecha en la cual fue consignado el manuscrito para la publicación.
 4. La segunda página contiene un resumen en español y su versión en inglés, cada uno de los cuales tendrá un máximo de 150 palabras. En ambos textos se condensan: propósitos de la investigación, estudio, método empleado, resultados (datos específicos, significados estadísticos si fuese posible) y conclusiones. Favor hacer énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio o de las observaciones. Inmediatamente después del resumen, proporcionar o identificar como tales: 3-10 palabras claves o frases cortas que ayuden a los indexadores en la construcción de índices cruzados de su artículo y que puedan publicarse con el resumen, utilice los términos del encabezamiento temático (Medical Subject Heading) del Index Medicus, cuando sea posible.
 5. En cuanto al texto, generalmente debe dividirse en: introducción, materiales y métodos, resultados y discusión.
 6. Agradecimientos, sólo a las personas que han hecho contribuciones reales al estudio.
 7. Las referencias bibliográficas serán individualizadas por números arábigos, ordenados según su aparición en el texto. La lista de referencias bibliográficas

cas llevarán por título "Referencias Bibliográficas" y su ordenamiento será según su orden de aparición en el texto.

Las citas de los trabajos consultados seguirán los requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas Biomédicas, versión publicada en: Ann Intern Med. 2006; 126(36): 1-47, www.icmje.com. No se aceptarán trabajos que no se ajusten a las normas.

8. Tablas: En hoja aparte cada tabla, mecanografiada a doble espacio; no presentar tablas fotográficas; enumere las tablas correlativamente y proporcione un título breve para cada una; dé a cada columna un encabezamiento corto o abreviado; coloque material explicativo en notas al pie de la tabla y no en el encabezamiento; explique en notas al pie de la tabla las abreviaturas no estandarizadas usadas en cada tabla; identifique claramente las medidas estadísticas de las variables tales como desviación estándar y error estándar de la medida; no use líneas horizontales ni verticales: citar cada tabla en orden correlativo dentro del texto; citar la fuente de información al pie de la tabla si ésta no es original.

9. Ilustraciones: Deben ser de buena calidad; entregarlas separadas; las fotos, en papel brillante con fondo blanco, generalmente 9 x 12 cm. Las fotografías de especímenes anatómicos, o las de lesiones o de personas, deberán tener suficiente nitidez como para identificar claramente todos los detalles importantes. En caso de tratarse de fotos en colores, los gastos de su impresión correrán a cargo del autor(s) del trabajo. Lo mismo sucederá con las figuras que superen el número de cuatro.

Todas las figuras deberán llevar un rótulo engomado en el reverso y en la parte superior de la ilustración indicando número de la figura, apellidos y nombres de los autores. No escribir en la parte posterior de la figura. Si usa fotografía de personas, trate de que ésta no sea identificable o acompañarla de autorización escrita de la misma. Las leyendas de las ilustraciones deben ser mecanografiadas a doble espacio en página aparte y usar el número que corresponde a cada ilustración. Cuando se usen símbolos y fechas, números o letras para identificar partes en las ilustraciones, identifíquelas y explíquelas claramente cada una en la leyenda. Si se trata de microfotografía, explique la escala e identifique el método de coloración.

10. Envíe un original y dos copias impresas en un sobre de papel grueso, incluyendo copias fotográficas y figuras entre cartones para evitar que se doblen, simultáneamente envíe una versión electrónica en disquete, indicando el programa de archivo. Las fotografías deben venir en sobre aparte. Los originales deben acompañarse de una carta de presentación del autor en la que se responsabiliza de la correspondencia en relación a los originales. En ella debe declarar que conoce los originales y han sido aprobados por todos los autores; el tipo de artículo presentado,

información sobre la no publicación anterior en otra revista, congresos donde ha sido presentado y si se ha usado como trabajo de ascenso.

Acuerdo de asumir los costos de su impresión en caso de fotos a color, autorización para reproducir el material ya publicado o ilustraciones que identifiquen a personas.

11. Los artículos a publicarse, pueden ser: originales, revisiones, casos clínicos, y cartas al editor.

12. Cuando se refiere a originales, queda entendido que no se enviará artículo sobre un trabajo que haya sido publicado o que haya sido aceptado para su publicación en alguna parte.

13. Todos los trabajos serán consultados por lo menos por dos árbitros en la especialidad respectiva.

14. La Revista Latinoamericana de Hipertensión, no se hace solidaria con las opiniones personales expresadas por los autores en sus trabajos, ni se responsabiliza por el estado en el que está redactado cada texto.

15. Todos los aspectos no previstos por el presente reglamento serán resueltos por el Comité Editorial de la Revista.

New assessment of endothelium dependent flow-mediated vasodilation to characterize endothelium dysfunction

Damian CRAIEM, Msc¹, Gilles CHIRONI, MD², Alain SIMON, MD², Jaime LEVENSON, MD²

¹Universidad Favaloro, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Buenos Aires, Argentina.

²AP-HP, Hôpital Européen Georges Pompidou (site Broussais), Centre de Médecine Préventive Cardiovasculaire ; Université René Descartes-Faculté de Médecine Paris 5 ; 75674 Paris ; France

Correspondance to Dr. Jaime Levenson, Centre de Médecine Préventive Cardiovasculaire, Hôpital Broussais, 96 rue Didot, F-75674 Paris, France.
E-Mail : jaime.levenson@brs.ap-hop-paris.fr

Abstract

The vascular endothelium plays an important role in the regulation of vascular tone, cell growth, inflammation and thrombogenicity. Endothelium dysfunction is then considered to promote several disorders that initiate the atherosclerosis process. The vascular tone dysfunction can be determined by high resolution ultrasonographic imaging of the brachial artery enabling to assess endothelium-dependent flow-mediated dilation (FMD). It is based on the principle that an increase in blood flow, specifically in shear stress, provokes the release of nitric oxide, and then a vasodilation that can be quantified. In this study, the brachial artery diameter evolution is continuously followed during baseline and hyperemia after forearm occlusion, using a custom designed software. Some techniques employed to measure FMD are limited by operator-dependence. We present a new automated and versatile method of flow-mediated vasodilation quantification based on B-mode echographic images and edge detection algorithms. Edges for each image in the acquired sequences are recognized as interfaces, based on the grey-level profiles of the averaged pixel values. Within-reading and within-subject FMD% coefficients of variation attained 7% and 10% respectively. This technique largely improves manual measurements and shows to be appropriate for wide clinical use.

Key words: Flow mediated vasodilation, Ultrasonography, Endothelium, Age

Introduction

The endothelium is a single-cell layer that plays a mechanical and biological barrier role between the blood stream and the vascular wall. This interface regulates the permeability between vascular tissue and blood cells, platelet aggregation, thrombogenicity, cellular proliferation and ultimately modulates the arterial vasomotor activity due to the release of vasoactive substances i.e. nitric oxide (NO) [1]. The later induce arterial vasodilatation that is the most analyzed function in clinical studies. Endothelial dysfunction can be understood as a state where this role is altered, inducing vascular constriction, leukocyte adherence, platelet activation, thrombosis, vascular inflammation and ultimately atherosclerosis [2].

Normally, blood vessels dilate as a response to a flow rise. More specifically, a flow increase causes higher levels of friction between blood and endothelium cells, i.e. shear stress, that release NO, synthesized from L-arginine under the influence of the enzyme NO synthase (NOS) [3]. This endothelium-derived relaxing factor is mainly responsible for vascular tone modulation, and its bioavailability reduction characterized endothelium dysfunction.

Endothelial function in humans can be assessed with several invasive [1] and non-invasive [4-7] methods. Invasively, coronary arteries can be studied under angiography or using Doppler flow measurements, to quantify the vasomotor responses of epicardial arteries to different concentrations of acetylcholine or oth-

er agonists. This invasive method, adopted as the gold standard, is restricted to patients undergoing clinically indicated cardiac catheterization. Non-invasive results in brachial arteries showed similar atherogenic risk factors than impair coronary endothelial function [7].

In this work, a complete non-invasive technique developed in our laboratory will be described. Briefly, the measure allows the assessment of endothelium-dependent flow-mediated dilation of the brachial artery caused by a reactive hyperemia induced by forearm occlusion. The complete computerized system is based on high-resolution ultrasound images and aims to reduce the operator dependence.

Subjects

Twenty-four subjects aged 40 ± 10 (12 selected from members of our staff and 12 consecutively referred to our department for cardiovascular risk evaluation) entered into the study. They were free of any treatment and free of any cardiovascular disease. After giving informed consent they were examined the morning, after 12 hours fasting, in a quiet and temperature-controlled ($22 \pm 1^\circ$) room, and in the supine position for at least 10 minutes with the right arm in extension inside a cushion designed to avoid lateral movements. Blood pressure was monitored in the opposite arm by automatic device (Omron). The brachial artery was visualized longitudinally and continuously by high-resolution ultrasound (ATL 5000, Philips) with a 7-12Mhz transducer probe positioned above the elbow and fixed in a robotic arm allowing maintaining its stability [6].

Measurements

Two consecutive maneuvers were performed for each patient. To evaluate endothelium-dependent vasodilation, and after 10 minutes baseline conditions, occlusion of flow to the forearm was provoked and maintained for 5 minutes by a cuff inflated to 250 mmHg around the upper forearm, and reactive hyperaemia was induced by sudden cuff deflation [5]. Additionally, peak flow velocity was measured during baseline and in the first 15 seconds after the occlusion release using the echograph Doppler capability.

To study a vasodilation effect independent from endothelium effects, a second measure was carried on. After 10 minutes of rest, a sublingual spray of NTG (0.3mg) was dosed to each patient, inducing an arterial vasodilation independent from the endothelium action. Images were captured during 4/5 minutes to register the diameter evolution. Additionally, and for the apparent healthy group, a second examination was repeated with one-week interval.

B-mode scan-analysis

A custom automated system (Hemodyn 4M, Dinap SRL, Buenos Aires, Argentina) was used to acquire and process the captured images. Two sequences of artery imaging, the first during 10 seconds in base-

line conditions and the other during hyperaemia from the 15th to the 180th second following cuff deflation, were acquired for the endothelium dependent maneuver. After 10 minutes of rest, a 10 seconds and 4 minutes sequences were registered during baseline and NTG administration respectively. A personal computer (Intel 1GHz, 120Gb HD, 512Mb RAM) was equipped with a frame grabber (Data Translation 3130 series) and connected to the robotic system to integrate the measuring system. All sequences were analyzed off-line by a reader using an automated step by step algorithm applied to each image. Similar to IMT measuring systems, an interface detection algorithm was implemented to contour arterial anterior and posterior walls based on grey-level profiles [11]. The detection of wall interfaces defining artery diameter was done automatically for each image in the sequences. The edge detection algorithm worked fast, 40 ms per image, and provided automated diameter detection at each time of the cardiac cycle, resulting in continuous measurements of diameter waveform.

Dilatation response

The beat to beat change in diastolic diameter measured at baseline and during reactive hyperaemia allowed obtaining the total brachial artery vasodilatation curve response to hyperaemia (Fig. 1A). Baseline diastolic diameter was averaged on successive cardiac beats during 10 seconds. Maximum diastolic diameter during reactive hyperaemia was automatically derived from the curve. The maximum change in diameter between hyperaemia and baseline was the difference between maximum diameter and baseline diameter. FMD was calculated as the ratio between maximum change in diameter and baseline diameter, and expressed in percent change of baseline diameter. In the same way, the independent muscle relaxation, achieved after NTG, produced the equivalent endothelium-independent dilation (Fig. 1B) and was quantified with an analog procedure.

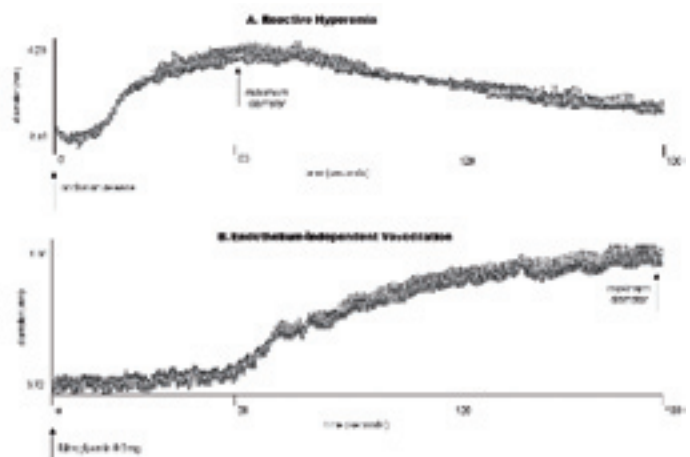


FIGURE 1 Continuous diameter detection. Baseline and post-occlusion dilations for reactive hyperemia (A) and after 0.3mg nitroglycerine (NTG) administration (B). Note that during NTG the diameter rise was slower and generally more intense with respect to reactive hyperemia.

Statistical and variability analysis

Data are expressed as the mean value \pm SD and coefficient of variation as $(CV=[SD/mean] \times 100\%)$. Linear regression analysis were performed using least square method. Group differences were determined by Student t test. Diameters were measured in millimeters and FMD in percentage. Two independent readers measured the control group sequences to achieve the within-reading variability. One-week variability was calculated for the control and patient group respectively.

In the overall population FMD was $5.9 \pm 3.0\%$. A negative linear relationship was found between FMD and age ($r = 0.48$; $p < 0.01$) (Fig 2). Using the median age as a threshold (42 years) the subjects were divided into two groups. No differences in gender, body mass index and in baseline brachial artery diameter were observed in younger as compared to older subjects (Table 1). Slight higher systolic and diastolic blood pressure were shown in older than in younger subjects ($p < 0.05$). Flow-mediated vasodilation was higher in younger compared to older group ($7.6 \pm 3.0\%$ vs. $4.4 \pm 2.3\%$; $p < 0.01$). The FMD differences between younger and older subjects persisted after adjustment for blood pressure. Nitroglycerin administration induced brachial artery dilations $>10\%$ in all cases and differences were no significant between groups.

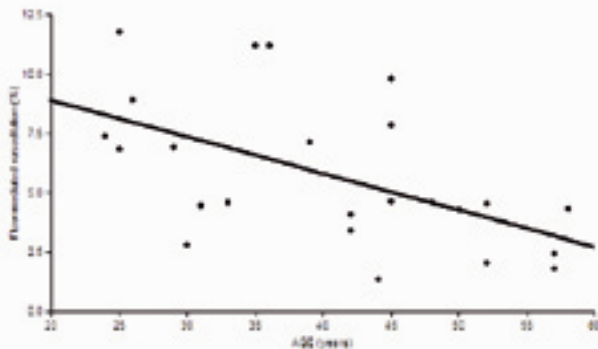


FIGURE 2 Correlation of flow-mediated vasodilatation (FMD%) with age in 24 subjects included in the study. ($r = -0.48$; $p < 0.01$).

Table 1. Characteristics of the Study Groups

	Younger	Older
Number	11	13
Age (years)	30 ± 5	$49 \pm 6^{**}$
Male gender (%)	55	54
BMI (Kg/m ²)	22 ± 3	24 ± 3
SBP (mmHg)	116 ± 7	$122 \pm 8^*$
DBP (mmHg)	69 ± 5	$77 \pm 8^*$
BAD (mm)	4.1 ± 0.6	4.0 ± 0.7
FMD (%)	7.6 ± 3.0	$4.2 \pm 2.3^{**}$

Data are mean \pm SD. SBP=systolic blood pressure, DBP=diastolic blood pressure, BAD=baseline brachial artery diameter, BMI=body mass index, FMD= flow-mediated vasodilatation. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

In the 12 selected members of our staff, two independent readers measured the same scan sequences to achieve the within-reading variability. They were 7.9% for FMD, 0.40% for SD% and 7.1% for the coefficients of variation. To evaluate reproducibility the examination were repeated two times at one-week interval. The FMD was 8.2%, the SD 0.7% and the coefficients of variation 9.8% respectively.

The objective of the present work is to present a complete automatic system to non-invasively quantify the flow mediated dilation of the brachial artery. The reproducibility of the methodology was analyzed using 2 independent readers that measured the same scans for the members of our staff. This within-reading variability of FMD was near 8%, a normal value for apparent healthy subjects reported in the literature [5]. The coefficient of variation (7.1%) was lower than other manual measurements [8] and similar to reported fully automatic systems [9]. Repeatability was evaluated within one-week interval in the same group demonstrating very good reproducibility rate. This can confirm the independence of the reader and the very small dispersion introduced by the operator in the whole manipulation.

It is well known that different factors interfere and affect vascular flow mediated dilation (FMD) including temperature, nutrition, drugs, exercise, smoking and menstrual conditions [5]. Accordingly, our population was carefully selected and all these circumstances taken into account. To ensure the reliability of the method other limiting factors should be considered, including the natural biological variability within the same patient, the study readers and operator dependence, the actual precision of the measurement system and the protocol development. Non-invasive methods to measure flow-mediated dilation normally rely on echographic B-mode images. The analysis of such images is critical depending on the reader and the technique. Most of the studies manually measure baseline diameter and maximum diameter after 1 minute of the occlusion release on static images using the cursor caliper provided by the echograph capability. Anterior and posterior walls are identified with 3-5 points and averaged to obtain an approximate diameter and to reducing the variability [7-8]. Maximum dilation is supposed to arrive around the minute of reactive hyperemia.

Errors attributed to cursor measurements, estimated to be near 1 mm [10], and maximum dilatation may occur before or later 1 minute.

The presented automated method shows several advantages. First, the complete diameter evolution, from baseline to the curve dilation, is automatically

identified and calculated. Second, the diameter detection is based on intima-media algorithms, which provide a reader independent wall contouring. Diameter can be achieved accurately with a precision less than 0.1mm and even to a sub-pixel level [11]. Third, distensibility is also available as the whole cardiac cycle, including systolic and diastolic diameter values, are calculated.

It is well accepted that endothelial dysfunction occurs in response to cardiovascular risk factors and precedes the development of atherosclerosis [4]. We observe that in our small sample population of subjects divided into two groups of age, the automated system is able to discriminate significant FMD differences between subjects. The age differences in FMD was not significantly related to systolic or diastolic blood pressure. This result is in line with several publications showing that FMD is prematurely altered by age as well as by traditional or emergent risk factors, helping to an early detection of future cardiovascular diseases. Indeed, endothelial function deteriorates with age, arterial hypertension, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, low LDL, diabetes mellitus, insulin resistance, hyperglycemia, active and passive cigarette smoking, hyperhomocysteinemia, post menopause, family history of coronary disease and silent atherosclerotic pathologies [11,13-17].

More importantly, this whole endothelial dysfunction is a disorder that can be reversed [18]. The traditional strategies to reduce risk factors as the cholesterol level, hypertension, smoking, menopause treatments and exercise have proved to be efficient also to ameliorate endothelial function confirming its association with the mentioned risk factors [19]. The automated system described in the present work may be useful to reduce the number of subject to detect significant differences when responses to drugs are assessed in therapeutic protocols.

Concerning clinical applications, FMD studies should not be used to detect patients with cardiovascular risks. However, it could be useful in those patients with moderate risk levels and mostly within young population, where the reversion process can be early initiated with adequate therapeutics. The principal application of this FMD method is for clinical research studies to better understand the premature mechanisms that initiate atherosclerosis, and in clinical, epidemiological and therapeutic protocols.

References

- Behrent D, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002;90:40L-48L.
- Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002;105:546-549.
- Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314-9.
- Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:23-37.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-265.
- Levenson J, Pessana F, Garipey J, et al. Gender differences in wall shear-mediated brachial artery vasoconstriction and vasodilation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1668-1674.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1468-1474
- Beux F, Carmassi S, Salvetti MV, et al. Automatic evaluation of arterial diameter variation from vascular echographic images. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27:1621-1629.
- De Roos NM, Bots ML, Schouten EG, et al. Within-subject variability of flow-mediated vasodilation of the brachial artery in healthy men and women: implications for experimental studies. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29:401-406.
- Stadler RW, Taylor JA, Lees RS. Comparison of B-mode, M-mode and echo-tracking methods for measurement of the arterial distension waveform. *Ultrasound Med Biol*. 1997;23:879-887.
- Graf S, Garipey J, Massonneau M, et al. Experimental and clinical validation of diameter waveform and intimal media thickness obtained from B-mode ultrasound image processing. *Ultrasound Med Biol*. 1999;25:1353-63
- Lash JM, Nase GP, Bohlen HG. Acute hyperglycemia depresses arteriolar NO formation in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1999;277:1513-1520.
- Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998;97:1695-1701.
- Hijmering ML, Stroes ESG, Pasterkamp G, et al. Variability of flow mediated dilation: consequences for clinical application, *Atherosclerosis*. 2000;157(2):369-373.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:471-476.
- Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, et al. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1994;121:936-941.
- Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K, et al. Endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery is impaired in smokers: effect of vitamin C. *Am J Physiol* 1997;273:1644-1650.
- Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:383-389.
- Simon A, Levenson J. May subclinical arterial disease help to better detect and treat high-risk asymptomatic individuals? *J Hypertens*. 2005;23:1939-1945.

A

Autocuidado de los pacientes hipertensos en la consulta del servicio de cardiología de la ciudad hospitalaria Dr. Enrique Tejeras (CHET), estado Carabobo-Venezuela

143

Castillo Diego¹, Coronil Odimar², González Beatriz², Castillo Carla³, Maiorana Carlos³, Briceño Maria⁴

1.- Médico Rural CORPOSALUD, Estado Aragua

2.- Médico Rural INSALUD, Estado Carabobo

3.- Médico Residente Medicina Interna, IVSS Hospital José A. Vargas, Estado Aragua

4.- Médico Interno Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, Caracas

E-mail: dcastillo1@cantv.net

Enviado: 26 de junio de 2006

Resumen

La HAS es un importante factor de riesgo cardiovascular, siendo considerada actualmente un problema de salud pública, por lo que es necesario adopción de medidas orientadas a su prevención y tratamiento. En este sentido los cambios en el estilo de vida son eficaces como parte fundamental en su tratamiento. El autocuidado de la salud es un conjunto de medidas a seguir por cualquier persona, familia, grupo social y centros laborales para preservar, mantener, o recuperar la salud en forma integral y a un menor costo. Es por ello que el objetivo de este estudio fue caracterizar a los pacientes hipertensos que acuden a la consulta externa del Servicio de Cardiología de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" en relación al cumplimiento de medidas de autocuidado. Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y transversal en el mes de Julio del año 2005. La muestra fue de tipo circunstancial conformada por 100 pacientes hipertensos entre 25 y 80 años a los que se aplicó una encuesta consistente en 12 preguntas con respuestas cerradas; dirigidas a conocer las características del estilo de vida. 81% de los encuestados fueron del sexo femenino, 46% tenía Sobrepeso, 54% desconocía sus cifras de Presión arterial, 59% negó realizar ejercicios físicos; 79% afirmó respetar dosis y horarios en la ingesta de medicamentos; 76% asiste regularmente a la consulta control y 80% tenía 7 o más preguntas de la encuesta contestadas correctamente. Se demostró que los encuestados cumplen medidas de autocuidado satisfactorias.

Palabras claves: Hipertensión, Autocuidado, Factores de riesgo.

Abstract

Hypertension is an important factor of cardiovascular risk, being considered a problem of public health at the moment, for what is necessary adoption of measures guided to their prevention and treatment. In this sense, the changes in the lifestyle are effective as fundamental part in their treatment. The self-care of the health is a group of measures to continue for any person, family, social group and labor centers to preserve, to maintain, or to recover the health in integral form and at a smaller cost. It is for it that the objective of this study went to characterize the hypertensive patients that go to the external consultation of the Service of Cardiology of the Hospital City "Dr. Enrique Tejera" in relation to the execution of self-care measures. It was carried out a descriptive, prospective and transverse study in the month of July of the year 2005. The sample was of incidental type conformed by 100 hypertensive patients between 25 and 80 years to whom a consistent survey was applied in 12 questions with closed answers directed to know the characteristics of the lifestyle. 81% of those interviewed was of the feminine sex, 46% had overweight, 54% ignored its measures of arterial pressure, 59% refused to carry out physical exercises; 79% affirmed to respect dose and schedules in the intake of medications; 76% attended the consultation control and 80% had 7 or more questions of the survey answered correctly. It was demonstrated that those interviewed complete measures of satisfactory self-care

Key words: Hypertension, Self-care, Factors of risk.

La Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) es una enfermedad crónica considerada un problema de salud pública a nivel mundial, constituyendo un importante factor de riesgo cardiovascular^{1,2}. En Venezuela, según estadísticas del Ministerio de Salud y Desarrollo Social (MSDS) en el año 2003 las enfermedades cardiovasculares representaron la primera causa de muerte³.

Un número importante de factores de riesgo de HAS han sido identificados, entre ellos el exceso de peso corporal, el exceso de sodio en la dieta, el sedentarismo, el inadecuado consumo de frutas y vegetales, el exceso de consumo de alcohol, el tabaquismo, el stress. Múltiples estudios han demostrado que el control de estos factores, a través de modificaciones del estilo de vida disminuye considerablemente las cifras de PA, contribuyendo de esta manera a un mejor manejo de los pacientes hipertensos, resultando una mayor efectividad al tratamiento farmacológico^{4,5,6}. En este contexto, el JNC-VII Report recomienda mantener un peso ideal, dieta rica en frutas, vegetales y productos bajos en grasa, reducción de la ingesta de sodio, práctica de actividad física aeróbica y moderación en el consumo de alcohol⁷. Encuestas realizadas en varios países muestran que la población en general, y particularmente los pacientes hipertensos no siguen estas pautas recomendadas^{8,9}. El autocuidado de la salud es un conjunto de medidas a seguir por cualquier persona, familia, grupo social y centros laborales para preservar, mantener, o recuperar la salud (enfermedades agudas o crónicas y rehabilitación) en forma integral y a un menor costo¹⁰. Es así que el objetivo de este estudio fue caracterizar a los pacientes hipertensos que acuden a la consulta externa del Servicio de Cardiología de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" (CHET) en relación al cumplimiento de medidas de autocuidado.

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y transversal en el período Julio 2005. La muestra de estudio de tipo circunstancial fue conformada por 100 pacientes hipertensos que asistieron a la consulta externa del Servicio de Cardiología (CHET). A las personas encuestadas se les informó el motivo de la investigación, solicitándose autorización para la misma. Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: pacientes hipertensos con edades com-

prendidas entre 25 y 80 años, sin impedimento físico para autocuidado. Se elaboró una encuesta con 12 preguntas de respuesta cerrada (Si / No) dirigidas a conocer las características del estilo de vida con el fin de analizar medidas de autocuidado, consistentes en conocimiento de talla y peso actual¹, cifras de PA², consumo de alimentos: frutas y vegetales 3 veces por semana³, grasas⁴, agregar sal en la mesa⁵, enlatados y embutidos⁶, consumo de tabaco⁷, alcohol⁸, actividad física⁹, técnicas de relajación¹⁰ y cumplimiento de tratamiento: dosis y horario¹¹, asistencia al consulta de control¹²; preestableciéndose una escala para determinar nivel satisfactorio de autocuidado, considerándose como correctas las respuestas contestadas afirmativamente a las preguntas^{1,2,3,9,10,11y12}; y negativamente para las preguntas^{4,5,6,7,y 8}. Se determinó como nivel satisfactorio de autocuidado 7 o mas preguntas con respuesta correcta. Finalmente se procedió a pesar y tallar a cada paciente encuestado, realizándose diagnóstico nutricional según IMC.

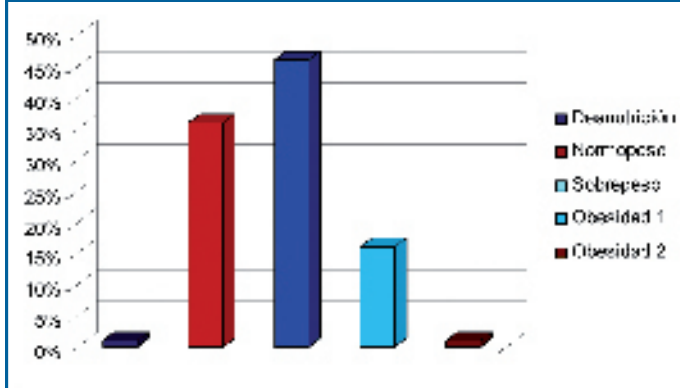
De los 100 pacientes encuestados (81 mujeres y 19 hombres) con edad promedio de $58.45 \pm 11,8$ años se encontró que un 46% presentaba sobrepeso (IMC 25-29.9), un 36% Normopeso (IMC 18.5-24.9), 16% con Obesidad grado I (IMC 30-34.9), 1% Obesidad grado II (IMC 35-39.9), 1% Desnutrición con IMC 17.5 (gráfico 1).

Respecto al conocimiento de su situación actual 54% desconocía sus valores de PA (Gráfico 2) y 78% tenía noción sobre su peso. En relación a los hábitos nutricionales 82% de los encuestados negó la ingesta de 2 o más cucharadas de aceite al día; 19% afirmó agregar sal en la mesa, 31% reportó consumir alimentos enlatados y embutidos y 70% afirmó ingerir 3 o mas veces a la semana una ración de vegetales y frutas. Sobre hábitos tóxicos 10% de la muestra afirmó consumo de alcohol (> 30 ml etanol /día) y 8% consumo de tabaco. En lo referente a la actividad física 59% negó realizar ejercicios adecuados (30 min/día, 3 /semana), mientras que 83% negó la práctica de alguna técnica de relajación.

En cuanto al cumplimiento del tratamiento 79% de la población encuestada afirmó respetar dosis y horario de medicamentos antihipertensivos; y un 76% reportó asistir regularmente a la consulta de control. Finalmente se encontró que un 80% de los pacientes cumplía un nivel satisfactorio de autocuidado (gráfico 3)

Gráfico 1

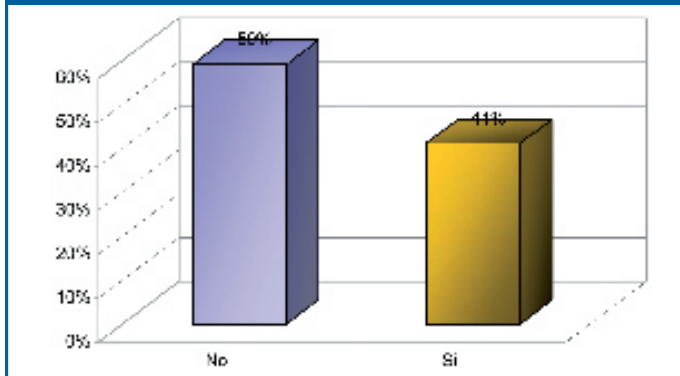
Diagnóstico nutricional de la muestra estudiada según IMC



IMC: Índice de Masa Corporal
Fuente: formato de recolección de datos

Gráfico 2

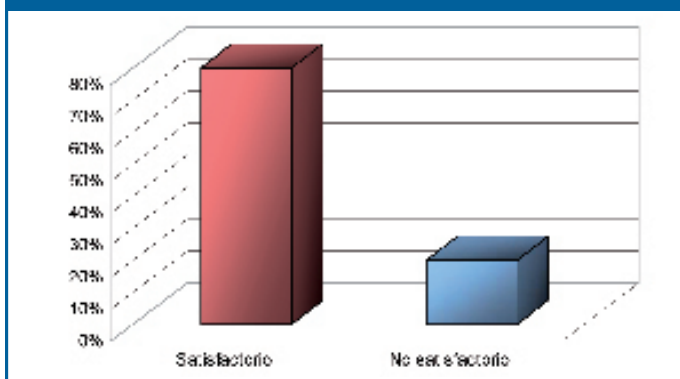
Conocimiento de las cifras de presión arterial de la muestra estudiada



Fuente: formato de recolección de datos

Gráfico 3

Valoración del Autocuidado de la muestra estudiada



Fuente: formato de recolección de datos

Discusión

El estudio demuestra similitud con datos reportados en la literatura en cuanto a edad y sexo, destacándose el alto % de mujeres postmenopáusicas^{1,4}. Igualmente en cuanto a diagnóstico nutricional los resultados coinciden con los reportados por Jiménez y cols⁹ donde mostraron 15% de sobrepeso y 48% de obesidad, reafirmando la asociación entre sobrepeso/obesidad e HTA^{11,12}. Sin embargo hubo diferencia en cuanto al conocimiento de sus cifras de PA, con mayor conocimiento (88%) en reportes de Jiménez y cols⁹ lo que muestra un déficit en el monitoreo ambulatorio de cifras tensionales.

Los datos obtenidos muestran a la población encuestada con un nivel de autocuidado satisfactorio en relación a la HTA, determinado por bajo consumo en grasas, sal extra, alcohol y tabaco, así como adecuada ingesta de frutas y vegetales; difiriendo con estudios^{9,13}. Finalmente el estudio mostró buen cumplimiento terapéutico en cuanto a dosis, horario y asistencia regular a control, lo que guarda relación con una población con un nivel óptimo de autocuidado para HTA.

El nivel de autocuidado reflejado en esta investigación se relaciona con la adopción de estilos de vida más saludables, encontrándose que las medidas preventivas están llegando a esta población, obteniéndose un papel activo de los pacientes en el control de su enfermedad.

Referencias

- 1.- Montenegro P y cols. Hipertensión arterial: definición, epidemiología, prevención primaria. Rev Mex Cardiol 2001; 12 (1):9-18
- 2.- Pinal E, Cruz G. Implementación de una clínica de pacientes hipertensos. Rev.Mexicana de Enfermería Cardiológica 2002; 10 (1): 42-45.
- 3.- MSDS. Estadísticas vitales: mortalidad y natalidad: anuario 2003. <http://www.msds.gov.ve/información/estadísticas/anuarios/2003>
- 4.- Whelton P, He J y cols. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. JAMA 2002; 288: 1882-1888.
- 5.- Stamler J, Stamler R, Neaton J y cols. Low risk- factor profile and long- term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. JAMA 1999; 282: 2012-2018.
- 6.- Williams B, Poulter N y cols. Guidelines for management of hypertension: report of fourth working party of the British Hypertension Society 2004 BHS IV. Journals of Humans Hyper-

tension March 2004, 8(3): 139-85.

7. - Chobanian A, Bakris G et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC VII Report. JAMA 2003; 289:2560-2572

8.- Rodríguez G, Artigao L, Llisteri J y cols. Control de la HTA en la población española 65 años en atención primaria. Grupo de Trabajo de HTA de la Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (Grupo HTA/SEMERGEN). Rev Esp Cardiol 2005; 58 (4): 359-366.

9.- Jiménez C, López G y Pichardo C. Déficit de autocuidado y el desconocimiento de las complicaciones de la hipertensión arterial. Revista Mexicana de Enfermería Cardiológico 2003; 11(1): 11-17.

10.- Uribe T. El autocuidado y su papel en la promoción de la salud. <http://caribe.udea.edu.com>

11.- Rocchini AP. Obesity hypertension. Am J Hypertens. 2002; 15:505-525.

12.- Wilsgaard T, Schirmer H, Arnesen E. Impact of body weight on blood pressure with a focus on sex differences: the TROMSO Study, 1986-1995. Arch Intern Med. 2000; 160:2847-2853.

13.- Stewars A, Noakes T, Eales C, Shepard K, Becker P, Veri-awa Y. Adherence to cardiovascular risk factor modification in patients with hypertension. Cardiovasc J S Afr 2005 Mar-Apr; 16 (2): 102-7.

M

etformin plus low glimepiride doses, improve significantly $HOMA_{IR}$ and $HOMA_{\beta cell}$ without hyperinsulinemia in patients with type 2 diabetes

Valmore J Bermúdez; Fernando A Bermúdez; Clímaco Cano; Mayerlim T Medina; Miguel A Lemus; Elliuz M Leal; Hamid A Seyfi; Mayela C. Cabrera; Merlyn J Ambard; Aida J Souki; Ana C Ciszek; Raquel A Cano; Carlos A. Briceño S.

Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". University of Zulia. School of Medicine. Maracaibo – Venezuela.

147

Abstract

Type 2 Diabetes mellitus is characterized by insulin resistance and defects in insulin secretion. These variables have been studied by the euglycemic/hyperinsulinemic clamp and MinMod, which difficult the $HOMA_{IR}$ and $HOMA_{\beta cell}$ failure study in clinical practice. The aim of this study was to evaluate three different anti-diabetic therapeutic options using a mathematical model (Homeostasis model assessment, HOMA). Seventy type 2 diabetic patients were randomly assigned one of the next therapeutic options:

A) Metformin + ADA Diet + Physical activity (Walk, 60 minutes/day). B) Metformin + Glimepiride + ADA Diet + Physical activity. C) Only ADA diet + Physical activity.

A blood sample was taken before and after the treatment to determine basal and post-prandial blood glucose, basal insulin and HbA_{1c} and to calculate $HOMA_{\beta cell}$ and $HOMA_{IR}$. Before treatment basal and post-prandial levels of glucose, HbA_{1c} , basal insulin and $HOMA_{IR}$ and $HOMA_{\beta cell}$ were significantly different when compared to after treatment levels for each group ($p < 0.01$). Significant differences were also found when comparing basal blood glucose reduction (51.8 %; $p < 0.01$), post-prandial blood glucose (55.0%; $p < 0.05$), and $HOMA_{IR}$ (65.3%; $p < 0.01$) of group B (Metformin + low glimepiride dose) with the other therapeutic options. We conclude that metformin plus glimepiride at a low dose is a more effective treatment for type 2 diabetes than other therapeutic options. $HOMA_{IR}$ and $HOMA_{\beta cell}$ are inexpensive and reliable methods to study $HOMA_{IR}$ and $HOMA_{\beta cell}$ function in DM2.

Key words: Type 2 diabetes, HOMA, Glimepiride, Metformin, insulinresistance.

Introduction

Type 2 Diabetes Mellitus is a frequent endocrine disease characterized by peripheral insulin resistance (IR), defects in insulin secretion and increased hepatic glucose production^{1,2}.

Over the last two decades, a number of test have been developed to evaluate insulin resistance, including the hyperinsulinemic euglycemic clamp, the insulin suppression test, the frequently sampled intravenous glucose tolerance with computer modeling (FSIGT) and more recently serum levels of sex hormones binding globulin³⁻¹⁰. These methods, however, are laborious, expensive and unsuitable for large-scale studies^{5,6,7}. Besides, only FSIGT (through which acute insulenic response is calculated) and the hyperglycemic clamp can be used to estimate pancreatic insulin secretion capacity. Due to the inconvenience of these methods, mathematical models has been developed to express the metabolic alterations involved in Diabetes Mellitus^{4,8,11}.

The dynamic interaction between β cell insulin secretion capacity, blood glucose concentration, muscle tissue and liver insulin resistance are the main elements used in the generation of type 2 diabetes mellitus progression simulations^{4,5,11,12}. Thus, Homeostasis model assessment (HOMA) is a mathematical model developed to quantify IR ($HOMA_{IR}$) and β cell function ($HOMA_{\beta cell}$) by only two input variables: fasting plasma glucose and fasting plasma insulin^{4,12}.

Recently, the usefulness of $HOMA_{IR}$ as an indicator of insulin resistance changes during medical management of Type 2 diabetes, has been focused due to significant correlation reported between $HOMA_{IR}$ and

the Hiperinsulinemic - Euglycemic clamp¹³. Likewise, a recent study clearly demonstrated that HOMA_{IR} correlates significantly with clamp studies before and after treatment with sulfonylureas in type 2 diabetic patients¹⁴⁻¹⁷. However, the utility of HOMA_{IR} and even HOMA_{Bcell} to study the pharmacological approach of type 2 diabetes has not been deeply evaluated neither concerning about oral combination therapy nor isolated nutritional and physical activity approaches.

The aim of the present study was to evaluate HOMA_{IR} and HOMA_{Bcell} behavior in Type 2 diabetic patients under different treatment options, such as metformin plus glimepiride at a low dose.

Subject selection

A prospective study was carried out in 70 patients with type 2 diabetes, diagnosed according to the ADA criteria¹⁸, which attended the Centro de Investigaciones Endocrino – Metabólicas “Dr. Félix Gómez” (School of Medicine, University of Zulia, Maracaibo, Venezuela). Informed consent was obtained from all subjects before the beginning of the study and all of them were randomly assigned to three different groups for therapeutic intervention considering the following selection criteria:

- a) Age range: between 40 and 60 years; b) Diabetes Mellitus evolution (since diagnosis) no longer than 10 years. c) Altered metabolic control profile (HbA_{1c} > 8%, fasting glycemia >126 mg/dl, post-prandial glycemia >140 mg/dl); and d) Only patients with previous monotherapy with sulfonylureas or subjects that, although diagnosed with diabetes mellitus, had not been under pharmacological or nutritional therapy.

Pharmacological intervention groups

Patients treated previously with sulfonylureas were randomly distributed to receive one of the following options: metformin 500 mg/three times daily or metformin 500 mg three times daily + glimepiride 0.5 mg/once a day. Those subjects without previous pharmacological therapy were directly assigned to the diet and exercise intervention group (Table 1). All patients were underwent to receive one of that therapeutical approaches during 10 weeks.

Metabolic variables follow-up

Three fasting venous blood samples, with a 5 minute interval, were drawn from all subjects included in the study, in order to determine pre-treatment basal glycemia and basal insulin. An average of the three blood samples was used to determine the mean fasting glycemia and insulin levels by which HOMA_{Bcell} and HOMA_{IR} were calculated. Post-prandial (2 hours after breakfast ingestion) glycemia and glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) were also determined previous therapeutic intervention. After this step, the patients were randomly distributed to each group according to the inclusion criteria described above.

Each patient was followed-up weekly by determining basal glycemia and all metabolic parameters previously mentioned, (post-prandial and fasting glycemia, fasting insulin, and HbA_{1c}), were measured again ten weeks later.

Serum glucose levels were performed by a colorimetric enzymatic method (Glucose Oxidase; HUMAN, Germany). Serum insulin was quantified using a solid phase radioimmunoassay (DPC, USA) and HbA_{1c} was measured by interchange resin separation method (SIGMA, USA).

Insulin resistance and β cell function calculation

Insulin resistance and β cell function calculation was accomplished through the application of the Homeostasis Model Assessment (HOMA) formulas published previously^{4,12} before and after treatment intervention.

Statistical analysis

All data were stored in a Pentium IV personal computer and processed using the SPSS program version 10.0 for Windows. Variables that did not fulfil variance normality and homogeneity, required logarithmic transformation in order to improve the curtosis; still, data are shown in their original form in figures and tables (no modification). The differences between means were established using either one way ANOVA or multifactorial ANOVA (Tukey's post-hoc test) as required. The results were expressed as mean ± standard error or percentages according to the case and differences were considered statistically significant at p<0.05.

From the 70 patients' original sample, eleven did not finish the study. Therefore, the final number consisted in sixty-one subjects: 28 women (45.31%) and 34 men (54.68%). The patient distribution according treatment was as follows: **Group A** (Metformin, diet and exercise): n = 29 (11 women, 18 men); **Group B** (Metformin, glimepiride, diet and exercise): n = 21 (14 women, 7

Table 1

General Characteristics of the Groups Studied

Group ^a	n	Age ^{b,c,d}	Time of Evolution of DM ^{b,c,d}	Types of Treatment			
				Metformin	Glimepiride	Diet	Exercise
Group A	29	54.0 ± 1.7	5.0 ± 0.6	100mg TI	—	Yes	Yes
Group B	21	49.5 ± 1.6	5.5 ± 1.1	500mg TD	0.5mg OD	Yes	Yes
Group C	11	55.3 ± 0.9	3.5 ± 1.6	—	—	Yes	Yes

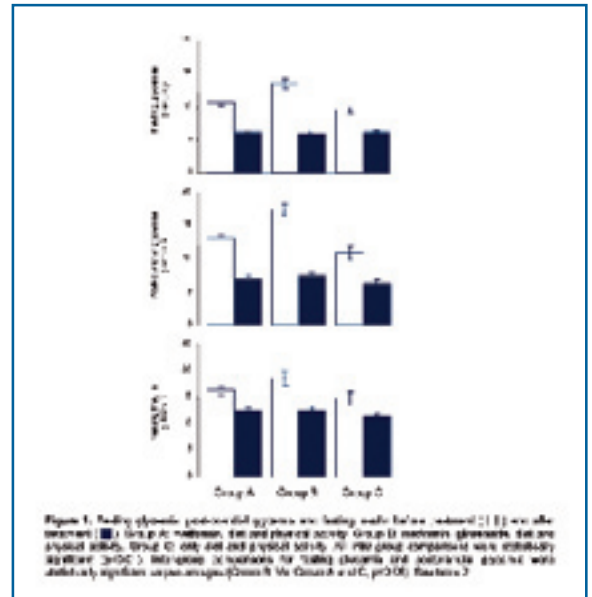
n = One unit
 b = 1-10 years
 c = mean ± standard error
 d. No significant difference between the groups (p > 0.05)
 TD: three times daily
 TI: three times weekly

men); **Group C** (Diet and exercise): n = 9 (4 women, 5 men). There were not statistically significant differences between groups when comparing age and diabetes evolution time since diagnosis. Table 1.

Fasting and post-prandial blood glucose levels

Fasting Glycemia: a statistically significant reduction was observed when comparing each group individually before and after the treatment (**Group A:** 10.6 ± 0.4 mmol/l vs. 6.1 ± 0.1 mmol/l; p<0.01; **Group B:** 13.5 mmol/l ± 0.7 vs. 6.0 mmol/l ± 0.1; p<0.01; **Group C:** 9.5 mmol/l ± 0.6 vs. 6.1 mmol/l ± 0.2; p<0.01). Likewise, a statistically significant difference was found when compared basal glycemia levels before and after treatment among the three groups. Thus, group B registered a significantly blood glucose level reduction of 51.8 % in basal glycemia vs. a smaller reduction of 40.5 % in group A and 33.7 % in group C (p<0.01). (Table 2, Figure 1).

Post-prandial Glycemia: there was a statistically significant reduction before and after treatment. (**Group A:** 12.9 mmol/l ± 0.6 vs. 7.1 mmol/l ± 0.3; p<0.01; **Group B:** 17.4 mmol/l ± 0.8 vs. 7.5 mmol/l ± 0.4; p<0.01; **Group C:** 10.9 mmol/l ± 0.9 vs. 6.4 mmol/l ± 0.5; p<0.01). Inter-group comparisons showed statistically significant differences with a 55.0 % in post-prandial blood glucose reduction in group B vs. only 42.9 % reduction in group A and 39.8 % reduction in Group C; p<0.05). (Table 2, Figure 1)



HbA_{1c} behavior

A statistically significant reduction was observed in HbA_{1c} when comparing each group before and after treatment (**Group A:** 10.1 ± 0.3% vs. 6.8 ± 0.2 %; p<0.01. **Group B:** 11.5 ± 0.6% vs. 6.9 ± 0.3%; p<0.01. **Group C:** 9.6 ± 0.5% vs. 6.0 ± 0.3%; p<0.01). No difference was found in inter-group comparisons. (Table 2, Figure 2).

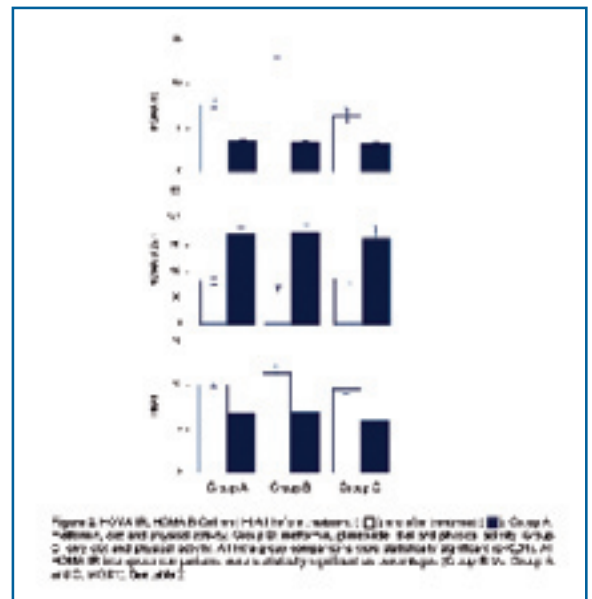


Table 2

Metabolic changes observed in patients who underwent different treatment options

	Before the treatment ¹			After the treatment ²			Percent change		
	Group A	Group B	Group C	Group A	Group B	Group C	Group A	Group B	Group C
Fasting Glycemia ^a	10.6 ± 0.4	13.5 ± 0.7	9.5 ± 0.6	6.1 ± 0.1	6.0 ± 0.1	6.1 ± 0.2	-42.9 ^b	-51.8 ^b	-33.7 ^b
Post-prandial Glycemia ^a	12.9 ± 0.6	17.4 ± 0.8	10.9 ± 0.9	7.1 ± 0.3	7.5 ± 0.4	6.4 ± 0.5	-42.9 ^b	-55.0 ^b	-39.8 ^b
HbA _{1c}	10.1 ± 0.3	11.5 ± 0.6	9.6 ± 0.5	6.8 ± 0.2	6.9 ± 0.3	6.0 ± 0.3	-32.6 ^c	-40.4 ^c	-37.5 ^c
Fasting Insulin ^b	16.3 ± 0.8	18.7 ± 1.2	14.8 ± 1.2	12.7 ± 0.6	12.6 ± 0.5	11.6 ± 0.8	-21.5 ^d	-32.1 ^d	-21.0 ^d
HOMA _{IR}	7.8 ± 0.5	11.7 ± 1.3	6.4 ± 0.8	3.5 ± 0.2	3.4 ± 0.1	3.2 ± 0.2	-52.4 ^e	-70.9 ^e	-46.9 ^e
HOMA _{IR} /Glycemia	0.73 ± 0.05	0.86 ± 0.06	0.67 ± 0.05	0.57 ± 0.04	0.54 ± 0.04	0.52 ± 0.04	-21.9 ^f	-36.3 ^f	-22.2 ^f

a: normal
 b: white
 c: statistically significant differences with each group before
 d: statistically significant differences (p<0.05) when comparing B with A and C
 e: statistically significant differences (p<0.05) when comparing B with A and C
 f: statistically significant differences (p<0.05) when comparing B with A and C

Basal insulin behavior

Statistically significant differences were observed only in intra-group comparisons, before and after treatment (**Group A:** 16.3 μUI/ml ± 0.8 vs. 12.7 μUI/ml ± 0.6; p<0.01; **Group B:** 18.7 μUI/ml ± 1.2 vs. 12.6 μUI/ml ± 0.5; p<0.01; **Group C:** 14.8 μUI/ml ± 1.2 vs. 11.6 μUI/ml ± 0.8; p<0.01), and not in inter-group comparisons. However, it can be noticed that serum insulin values were always found within normal levels (Table 2, Figure 1).

HOMA_{IR}

A statistically significant reduction was observed when comparing each group before and after treatment (Group A: 7.8 ± 0.5 vs. 3.5 ± 0.2; p<0.01; Group B: 11.7 ± 1.3 vs. 3.4 ± 0.1; p<0.01; Group C: 6.4 ± 0.8 vs. 3.2 ± 0.2; p<0.01).

When performing inter-group comparisons, a statistically significant difference was also observed: 65.3% in group B vs. only a 52.4% reduction in group A and 46.9% reduction in group C; p<0.01. (Table 2, Figure 2)

HOMA_{βCell}

When performing inter-group comparisons (before and after treatment), a statistically significant increase was observed in β cell function (Group A: $49.4 \pm 3.5\%$ to $103.2\% \pm 6.5$; $p < 0.01$. Group B: $40.0 \pm 3.1\%$ to $105.8 \pm 8.5\%$; $p < 0.01$. Group C: $52.1 \pm 5.0\%$ to $97.9 \pm 15.2\%$; $p < 0.01$). No differences were observed in inter-group comparisons. (Table 2, Figure 2).

A key point in the pharmacological management of DM2 is to consider the natural evolution of the disease for each patient in order to develop a rational therapeutic approach. Furthermore, evaluation of the broad metabolic changes seen in type 2 diabetes can not be accomplished on the basis of isolated qualitative or quantitative data, like basal glycemia, as it is commonly done in our daily clinical practice. It is clear that classic parameters like HbA_{1c}, post-prandial glycemia, and new parameters like HOMA_{βCell} and HOMA_{IR}, should be considered as routine element in type 2 diabetes evaluations^{13,14,15,19}.

A number of longitudinal and cross-sectional studies have documented conclusively that the progression from normal to impaired glucose tolerance is associated with the development of severe insulin resistance^{20,25} whereas plasma insulin concentration, both in the fasting state and in response to glucose load, are markedly increased. Randle and others^{26,27,28} have explain this phenomena by enhanced free fatty acid oxidation that depletes NAD⁺ stores (increase of NADH/NAD⁺ ratio), leading to an inhibition of the Krebs cycle and a resultant increase in intracellular citrate and acetyl-CoA concentration. Accumulation of acetyl-CoA and Citrate leads to the inhibition of pyruvate dehydrogenase and phosphofruktokinase-1, respectively. Build-up of glucose-6-P inhibits the hexokinase, leading to an inhibition of glucose transport in to the cell via hexosamines pathway. Decreased glucose transport, plus the inhibitory effect of Acyl-CoA on glycogen synthase, results in diminished glycogen formation. More recently, Roden, Shulman and others^{29,30,31} have changed the biochemical basis of Randle cycle using the euglycemic clamp study, indirect calorimetry and NMR spectroscopy. They demonstrated that free fatty acid infusion in normal subjects inhibited both glycogen synthesis and glucose oxidation. However, muscle G-6-P concentrations (measured by 31P-NMR spectroscopy) declined, and that decrease preceded the FFA-mediated inhibition of glycogen synthesis. This led the investigator to postulate that the primary effect of an elevation in plasma FFA is to inhibit glucose transport and phosphorylation, which, in combination with the decrease in G-6-P (allosteric activator of glycogen synthase), leads to a reduction in glycogen synthesis^{31,32}.

These observations provide convincing evidence that insulin resistance, not impaired insulin secretion, initiates the process of type 2 diabetes in most ethnic populations. Thus, rationality of HOMA_{IR} and HOMA_{βCell} usefulness lies on the individual variability in insulin sensitivity among human beings (healthy and diabetics) as well as the heterogeneous plasma insulin response to oral glucose stimuli that cause different therapeutics responses between patients^{33,34,35}. As a matter of fact, "normal" blood glucose levels are a consequence of a complex endocrine system in which the outcoming or final variables are basal and post-prandial glycemia and consequently, HbA1c that depend on other variables do not evaluated in DM2 patients³⁶.

From a pathophysiological point of view, HOMA_{IR} and HOMA_{βCell} function can be considered as "incoming" variables because they interact with our biological system prior to the registration of outcoming variables (blood glucose level and HbA_{1c}). Thus, in the management of patients with DM2, the quantization of these variables at diagnosis could characterize accurately the disease within its natural evolution and therefore a better pharmacological choice may be taken.

To date, the evaluation of the effectiveness of different therapeutic strategies in type 2 diabetes mellitus is carried out only through the determination of the previously mentioned outcoming variables; i.e., measuring the effects and not quantifying the magnitude of the causes like Insulin resistance and β cell failure^{6,7,8,14,17,36}.

From all of the above, many questions arise: What benefits could be obtained from measuring incoming metabolic variables in glycemia regulation systems, at the time of diagnosis and during follow-up? What would happen if these variables were considered at the time of establishing a therapeutic conduct in type 2 diabetic patients?

If the natural evolution of the disease is deeply analyzed, it can be shown that metabolic alterations related to type 2 diabetes mellitus begin a decade (or more) before the development of clinically evident diabetes, with the arising of progressive insulin resistance as a result of a sustained increase in body mass index, frequent alimentary transgressions and indeterminate genetic factors or a combination of all of them. Apparently, an increase in long chain fatty acid bioavailability generates the initial changes responsible for the decrease in peripheral insulin sensitivity and the hyperinsulinemic response to insulin resistance^{30,31}.

When plasma insulin concentration increases, a down-regulation of insulin receptors occurs in many tissues, especially muscle, adipose tissue, brain, liver, and others, which aggravates the functional metabolic conditions. Muscle tissue response to insulin diminishes which leads to evident fasting and post-prandial hyperglycemia, the characteristic markers of diabetes mellitus and later, become continuous stimulating elements

of insulin secretion^{37,38}. This process determines an increase in insulin release until β cell function declines due to the effect of hyperglycemia on insulin secretion^{37,39}. Hyperglycemia and high plasmatic free fatty acid lead to β cell apoptosis via ceramides metabolism and Fas receptor up regulation and finally irreversible drop in insulin secretory function^{40,41,42}.

In this study, it is important to recall that fasting blood glucose reduction in Group B (metformin + glimepiride + exercise) was significantly lower than Groups C and B ($p < 0,01$). However, it is more notable that post-prandial glycemia percentage reduction was significantly higher again in Group B than the other intervention groups, a fact that clearly supports the advantages of combining a sulfonylurea and insulin-sensitizing agents.

Moreover, this study shows, as it has been previously published³⁷ that most diabetic patients at the time of diagnosis have some failure in global β cell function, fact quantified only in small group studies through hyperinsulinemic clamp and MinMod³⁷. This phenomenon has been confirmed through the HOMA mathematical model in this research. Although fasting and post-prandial insulin levels in diabetics were normal, β cell global function was altered (drop of 40-52% in function capacity for all groups). Therefore, this model is capable to sense global changes in β cell function, beyond the two hours post-prandial period, and abnormal insulin secretion patterns.

Another interesting finding was the minimal dose of the oral hypoglycemic agent Glimepiride (0,5 mg/day) to reach a β cell function around 100%; furthermore, it is noticeable that the group receiving exclusively Metformin also recovered β cell function to 103%. This clearly shows that, at least at this moment in the disease evolution, insulin production and secretion can be perfectly recovered, even with exercise and diet only. This finding must be analyzed along with insulin resistance, because the theoretical main target of these drugs is K⁺/ATP sensitive channels blockade in β cells and a quite modest peripheral sensitizing effect. We postulate that normal to high sulfonylurea doses produce more hyperinsulinemia and consequent insulin-receptor down-regulation with more insulin resistance. Thus, we propose that Metformin, used as a tissue sensitizing agent, notably decreases the hyperglycemic and lipotoxic stress suffered by the β cell, allowing it to rapidly recover its function, as shown in the HOMA _{β cell} determination before and after the treatment. If low sulfonylurea doses are used, like Glimepiride in this study, no β cell hyperfunction is produced (and no hyperinsulinemia) as shown through HOMA _{β cell} determination ($105.8 \pm 8.5\%$).

It can be concluded that all of these patients had a moderate insulin resistance degree at the beginning of this study (HOMA_{IR} = 6.4 – 11.7) that improved substantially with all treatment options. However, it must be recognized that with pharmacological intervention the percentage of IR decrease was higher

with combined Metformin + Glimepiride therapy. That represents an interesting finding, because Metformin was the only sensitizing drug used in the study. This effect may result from a remarkable peripheral sensitizing effect of sulfonylurea at low dose causing a "down-regulation escape of the insulin receptors", that is not usually observed because the amount of the standard sulfonylureas doses rank around 100-400% higher (Glimepiride = 1-4mg/day). We assume that if the sulfonylurea daily dose had been increased, pancreatic function percentage would have been higher (HOMA _{β cell} = over 100%) as expected from these drugs. Therefore, it can be implied that the majority of individuals treated exclusively with this type of drug group could end up with one of two unwanted effects: an unrestrained hyperinsulinemia and insulin receptor down regulation or a β cell function failure.

Taking all this evidence together early pharmacological intervention with drug combinations may improve metabolic variables as well as the overall control of the disease. More studies should be carried out to determine if early pharmacological oral drug combination improves β cell function preventing long-term β cell failure, which might avoid insulin use in diabetic patients with a long disease history.

Unfortunately, there was no significant difference between HbA_{1c} values when comparing different treatment groups. This probably occurred because the study was designed to evaluate each patient after 10 weeks treatment, which could be considered a limited period to observe larger differences in HbA_{1c} in any therapeutic modality. All patients that took part in this study are currently under control and will be reevaluated after a one-year period since the beginning of the treatment in order to answer these questions.

In conclusion, the HOMA _{β cell} y HOMA_{IR} mathematical models are reliable and practical methods, applicable in daily clinical practice in order to follow-up the effectiveness in the management of type 2 diabetic patients. The different therapeutic strategies used in this study, are effective in achieving a good metabolic control in type 2 diabetic patients. Nevertheless, the combined (Metformin + Glimepiride at low dose) pharmacological treatment, turned out to be significantly superior in the management of the metabolic variables, especially insulin resistance and β cell secretion capacity studied through HOMA. The β cell secretion function fatigue is a reversible alteration, at least during the first years of the disease's evolution. The use of mathematical models for the strict control of IR and β cell function is highly recommended in daily clinical practice, at the time of diagnosis as well as during the follow-up of type 2 diabetic patients.

References

1. Rudenski AS, Matthews DR, Levy JC & Turner RC. Understanding "insulin resistance": both glucose resistance and insulin resistance are required to model human diabetes. *Metabolism* 40 908-917, 1991.

2. DeFronzo RA. Lilly lecture: the triumvirate: β -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 37:667-687, 1988.
3. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: A balanced overview. *Diabetologia* 35:389-397, 1992.
4. Matthews DR, Hosker JP and Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28 412-419, 1985.
5. Hosker JP, Matthews DR and Rudenski AS. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. *Diabetologia* 28 401-411, 1985.
6. Laakso M: How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 137:959-965, 1993.
7. Ferranini E, Mary A: How to measure insulin sensitivity. *J Hypertension* 7:895-906, 1998.
8. Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C, Narayan KMW, Roumain ML, Imperatore G, Fagot-campagna A, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC: Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 151:190-198, 2000.
9. Sluiter WJ, Erkelens DW, Terpstra P, Reisma WD, Doorenbos H: Glucose tolerance and insulin release, a mathematical approach. II. Approximation of the peripheral insulin resistance after oral glucose loading. *Diabetes* 25:245-249, 1976.
10. Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, Fujii M, Ito K, Tsuchihashi K, Murata K, Yano Y, Shima T. Acute and chronic regulation of serum sex hormone binding globulin levels by plasma insulin concentration in male noninsulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2515-2519, 1996.
11. Turner RC, Rudenski AS and Hosker JP. CIGMA as a tool in the study of NIDDM. *Prog Clin Biol Res* 265 13-26, 1988.
12. Turner RC, Rudenski AS, Matthews DR, Levy JC, O'Rahilly SP & Hosker JP. Application of structural model of glucose-insulin relations to assess beta-cell function and insulin sensitivity. *Horm Metab Res* 24 66-71, 1990.
13. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T & Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23 57-63, 2000.
14. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, Shoji T, Okuno Y and Morii H. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic Patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 22 818-822, 1999.
15. Fukushima M, Taniguchi A, Sakai M, Doi K, Nagasaka S, Tanaka H, Tokuyama K and Nakai Y. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance. Comparison with the minimal model analysis. *Diabetes Care* 22 1911-1912, 1999.
16. Van Haeften TW. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and the homeostasis model assessment method. *Diabetes Care* 21 673-674, 1998.
17. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza E, Murashima S, Furuta M, Araki-Sasaki R, Hori Y, Yano Y, Adachi Y. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24:362-365, 2001.
18. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 23 S4-S19, 2000.
19. Turner RC, Matthews DR, Clark A, O'Rahilly S, Rudenski AS, Levy J. Pathogenesis of NIDDM—a disease of deficient insulin secretion. *Clin Endocrinol Metab* 2 327-342, 1988.
20. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X & Schneider S. The metabolically obese, normal – weight individual revisited. *Diabetes* 47 699-713, 1998.
21. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7-year risk of NIDDM in Mexican-Americans. *Diabetes* 44:1386-1391, 1995.
22. Rudenski AS, Hadden DR, Atkinson AB, Kennedy L, Matthews DR, Merrett JD, Pockaj B and Turner RC. Natural history of pancreatic islet B-cell function in type 2 diabetes mellitus studied over six years by homeostasis model assessment. *Diabet Med* 5 36-41, 1988.
23. Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, Stern MP, Miettinen H. A prospective analysis of the HOMA model: The Mexico city diabetes study. *Diabetes Care* 19 1138-1141, 1996.
24. Haffner SM, Miettinen H and Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 20 1087-1092, 1997.
25. Tai ES, Lim SC, Chew SK, Tan BY, Tan CE. Homeostasis model assessment in a population with mixed ethnicity: The 1992 singapore national health survey. *Diabetes Res Clin Pract* 49 159-168, 2000.
26. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA: The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* i:7285-7289, 1963.
27. Randle PJ: Fuel selection in animals. *Biochem Soc Trans* 14:799-806, 1986
28. Randle PJ, Kerbey AL, Espinal J: Mechanisms decreasing glucose oxidation in diabetes and starvation: role of lipid fuels and hormones. *Diabetes Metab Rev* 4:623-638, 1988.
29. David E. Kelley and Lawrence J. Mandarino. Fuel Selection in Human Skeletal Muscle in Insulin Resistance: A Reexamination. *Diabetes* 49:677-683, 2000.
30. Michael Roden, Thomas B. Price, Gianluca Perseghin, Kitt Falk Petersen, Douglas L. Rothman, Gary W. Cline, and Gerald I. Shulman. Mechanism of Free Fatty Acid-induced Insulin Resistance in Humans. *J. Clin. Invest.* Volume 97, Number 12, 2859-2865, 1996.
31. Shulman G I. Cellular mechanisms of insulin resistance. *Clin Invest* 106:2; 171-176, 2000.
32. Gary F. Lewis, André Carpentier, Khosrow Adeli and Adria Giacca. Disordered Fat Storage and Mobilization in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Endocrine Reviews* 23 (2): 201-229, 2002.
33. Polonsky KS, Sturis J and Van Cauter E. Temporal profile and clinical significance of pulsatile insulin secretion. *Horm Res* 49 178-184, 1998.
34. Hellman B, Gylfe E, Bergsten P, Grapengiesser E, Lund PE, Berts A, Tengholm A, Pipeleers DG and Ling Z. Glucose induces oscillatory Ca²⁺ signaling and insulin release in human pancreatic beta cells. *Diabetologia* 37 S11-S20, 1994.
35. Dunne M, Cosgrove K, Shepherd R & Ammala C. Potassium Channels, Sulphonylurea Receptors and Control of Insulin Release. *Trends Endocrinol Metab* 4 146-152, 1999.
36. Bermúdez V, Arias N, Souki A, Ambar M, Medina M, Núñez M, Andrade J, Lemus M, Leal Elliuz, Arria M, Bermúdez F, Cano C. Aplicación de un modelo de Valoración Homeostática en pacientes diabéticos tipo 2. *AVFT* 19 53-57, 2000.
37. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Reviews* 5(3) 177-299, 1997.
38. Ottensmeyer FP, Beniac DR, Luo RZ & Yip CC. Mechanism of Transmembrane Signaling: Insulin Binding and the Insulin Receptor. *Biochemistry* 39 12103-12112, 2000.
39. Jones CN, Pei D and Staris P. Alterations in the glucose-stimulated insulin secretory dose-response curve and in insulin clearance in nondiabetic insulin-resistant individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 82 1834-1838, 1997.
40. Kathrin Maedler, Giatgen A. Spinass, Roger Lehmann, Pavel Sergeev, Markus Weber, Adriano Fontana, Nurit Kaiser, and Marc Y. Donath. Glucose Induces b-Cell Apoptosis Via Upregulation of the Fas Receptor in Human Islets. *Diabetes* 50:1683-1690, 2001.
41. Kathrin Maedler, José Oberholzer, Pascal Bucher, Giatgen A. Spinass, and Marc Y. Donath. Monounsaturated Fatty Acids Prevent the Deleterious Effects of Palmitate and High Glucose on Human Pancreatic β -Cell Turnover and Function. *Diabetes* 52:726-733, 2003.
42. Maedler, G.A. Spinass, D. Dyntar, W. Moritz, N. Kaiser, and Marc Y. Donath. Distinct Effects of Saturated and Monounsaturated Fatty Acids on β -Cell Turnover and Function. *Diabetes* 50:69-76, 2001.
43. Franz MJ, Horton ES, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Coulston AM, Henry RR, Hoogwerf BJ and Stacpoole PW. Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 17 490-518, 1994.
44. American Diabetes Association 2002. Position Statement: Evidence-Based Nutrition Principles and Recommendations for the Treatment and Prevention of Diabetes and Related Complications. *J Am Diet Assoc* 102 109-118, 2002.

Ciprofibrate diminishes non-HDL-c and improves HDL-c in patients with frederickson type IV dyslipidemia phenotype

Valmore Bermúdez-Pirela^ψ. MD, PhD. Aida Souki^ψ. MgSc; PhD. Clímaco Cano-Ponce^ψ. PharmD. Fernando Bermúdez-Arias^ψ. MD; PhD. Edgardo Mengual-Moreno^ψ. MD. Elliuz Leal-Gonzalez^ψ. MD. Miguel Lemus-Antepaz^ψ. MD. Mayela Cabrera de Bravo^ψ. MD. Anilsa Amell de Díaz^ψ. MgSc. Nilka Leal de Pirela^ψ. MD. Raquel Cano-Peñaloza^ψ. MD. Guillermo Puche-Medina^ψ. MD. Irene Ramirez^ψ. MD. Freddy Contreras[‡]. MD. Manuel Velasco[‡]. MD; PhD

^ψ: Endocrine and Metabolic Diseases Research Center "Dr. Félix Gómez". University of Zulia. School of Medicine. Maracaibo – Venezuela. [‡]: Unidad de Farmacología Clínica. Escuela de Medicina Vargas. La Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela.

Corresponding author: Valmore J Bermúdez-Pirela. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Final Avenida 20. Maracaibo-Venezuela. Phone: 58-0261-7597279; 7428383; 7971980; Fax Number: 58-0261-7971980. e-mail: vbermudez@hotmail.com

Abstract

S Hypertriacylglyceridemia and low HDLc combination is one of the most common lipidic abnormalities. Thus, the aim of this study was to determine the effects of Ciprofibrate on patients with Frederickson's Type IV dyslipidemia phenotype. 75 patients with type IV dyslipidemia were assigned at random to one of two therapeutic options: Group A, AHA diet and physical activity and B, AHA diet, physical activity and Ciprofibrate 100 mg daily for 12 weeks. All patients underwent lipidic profile quantification before and after therapeutic intervention. Ciprofibrate treatment group exhibited significantly reduction in total cholesterol (-14,2% vs. -4,8%; $p < 0,02$), triglycerides (-38% vs. -21,6%; $p < 0,007$), VLDLc (-38% vs. -21,6%; $p < 0,007$) Non-HDLc (-20,5% vs. -7,1%; $p < 0,007$) and total cholesterol to HDLc ratio (-25,6% vs. -9,4%; $p < 0,01$) when comparing with diet/physical activity group. HDLc showed an important increase in Ciprofibrate group when contrast with diet/physical activity group (+25% vs. +9,6%, $p < 0,02$). Ciprofibrate treatment effectively reduced triglycerides rich particles and Non-HDLc and significantly increased HDLc, proving its usefulness in low HDLc syndrome and type IV Frederickson's hyperlipidemia.

Key Words: Triglycerides, LDLc, Non-HDLc, HDLc, hyperlipidemia.

Introduction

The combination of hypertriglyceridemia (HTG) with abnormally low concentrations of High Density Lipoprotein Cholesterol (HDLc) is one of the most common and atherogenic profiles of lipid metabolism¹. This is a highly frequent form of dyslipidemia in the metabolic syndrome² and it is also found in subjects affected by primary dyslipidemias (e.g familial combined hyperlipidemia). Data from the Prospective Cardiovascular Munster (PRO-CAM) study indicate that triglyceride and HDLc levels are important determinants of risk irrespective of Low Density Lipoprotein cholesterol level (LDLc). This study also demonstrates that elevated triglycerides (TG) are an independent risk factor for an early myocardial infarction or cardiac death³. The prevalence of this abnormality varies among gender, age and ethnic groups⁴. For example, it is found in 13% of the Mexican adults living in urban areas⁵, it is more common in men than in women (20.9% vs. 7.2%) and in men aged 30 to 39 years, its prevalence is as high as 30%.

Although ATP III does not specify a target goal for HDLc levels, the panel does acknowledge that raising HDLc will likely reduce the risk of coronary heart disease (CHD). The guidelines place greater emphasis on triglyceride levels as both a component of the metabolic syndrome and a predictor of higher CHD risk. In addition, they introduce the Non-High Density cholesterol (Non-HDLc) parameter as a secondary target of therapy when triglycerides are elevated

(≥ 200 mg/dL). Non-HDLc comprises LDLc and Very Low Density Lipoprotein cholesterol (VLDLc) and is added to CHD risk assessment because it is considered an accessible and reliable measure of atherogenic VLDLc remnant lipoproteins, which are elevated in the presence of high triglycerides⁶. The goal for Non-HDLc is 30 mg/dL higher than the goal for LDLc or < 130 mg/dL for the highest-risk patients. The simple Non-HDLc measurement can be conducted in the non-fasting state and can be determined regardless of TG concentrations.

Fibrates, including Bezafibrate, Ciprofibrate, Fenofibrate, and Gemfibrozil are class of hypolipidemic drugs widely used to treat hypertriglyceridemia, mixed hyperlipidemia and hypertriglyceridemia with low HDLc⁷. The TG-lowering activity of fibrates has been attributed to both inhibition of hepatic fatty acid synthesis and increased catabolism of TG-rich lipoproteins^{8,9}. This increase in VLDLc catabolism results from up-regulation of lipoprotein lipase (LPL) expression¹⁰ and increased LPL activity due to a reduction in apolipoprotein C-III (ApoC-III) levels^{11,12}. The elevation in HDLc seen with fibrates correlates with increased expression of apoA-I and apoA-II^{13,14}. Fibrates are generally indicated for the treatment of HTG¹⁵⁻¹⁷; however, these compounds have variable effects on HDLc apolipoprotein and cholesterol elevation.

The fibrates exerts its effect on plasma lipids by altering the expression of genes involved in lipid metabolism through activation of peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)¹⁸. Upon activation by ligands, such as fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic drugs (these compounds may mimic the natural ligands), PPAR forms a heterodimer with RXR, which binds to the peroxisome proliferator response element (PPRE) and modulates gene transcription¹⁹. Three PPAR isoforms, α , β and γ have been identified. Human PPAR expression is greatest in skeletal muscle, followed by liver, kidney, and adrenal. In the liver, PPAR- α is the predominant form and plays a pivotal in regulation of lipid metabolism²⁰. In the present study, the efficacy of Ciprofibrate in the treatment of hypertriglyceridemia with low HDLc was evaluated as well as, the effect of this drug on Non-HDLc concentration.

Patient selection: Both sexes 75 (41 women and 34 men) middle-aged patients that attended the Research Center for Endocrine and Metabolic Disease "Dr. Félix Gómez" (School of Medicine, University of Zulia, Maracaibo, Venezuela) with type IV dyslipidemia and low HDLc were selected to participate in this study. Previous informed consent form, a complete clinical history was carried out to each patient. After, they were assigned at random to one of the two therapeutic intervention groups:

Group A: This group was encouraged to follow a Step 2 diet according to the American Heart Association

recommendations plus physical activity (walk 60 minutes/day) during 8 weeks.

Group B: This group received 100 mg/day Ciprofibrate. In addition they followed Step 2 diet according to the American Heart Association and physical activity (walk 60 minutes/day) for 8 weeks.

Lipidic profile determination

Blood samples were obtained by venipuncture of the brachial vein after an overnight fast at the time of inclusion into the study and after 8 weeks of pharmacologic and dietary treatments. Total Cholesterol, TG and HDLc were quantified by enzymatic-colorimetric method (Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnoses Mbh). VLDLc and LDLc were calculated using the Friedewald's formulas (21). Non-HDLc was calculated by adding VLDLc and LDLc.

Statistical analysis: All data was presented as mean \pm EE and treatment effectiveness was calculated as percentage increment or decrease in the lipidic variables. The student t test for paired observations was used to compare each group after intervention and the unpaired student t test to compare percentage changes between intervention groups. All the statistical procedures were carried out by SPSS version 12.0 and a p value $< 0,05$ was considered statistically significant.

Lipidic Profile

Total Cholesterol and LDLc: a statistically significant reduction was observed in Total cholesterol in both groups after the treatment (**Group A:** $223,2 \pm 6$ mg/dl vs. $208,07 \pm 5,2$ mg/dl; $p < 0,01$; **Group B:** $220,0 \pm 7,8$ mg/dl vs. $185,8 \pm 7,2$ mg/dl; $p < 0,001$) (Figure 1-2). However, drug therapy group registered a significantly blood cholesterol level reduction of 14,2 % vs. a smaller reduction of 4,8 % in group A ($p < 0,02$) (Table 1, Figure 3). No difference was found in inter-group and intra-group comparisons for LDLc.

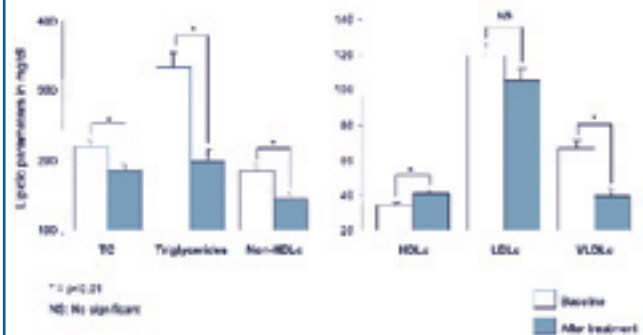


Figure 1. Lipidic profile changes in Ciprofibrate treated group

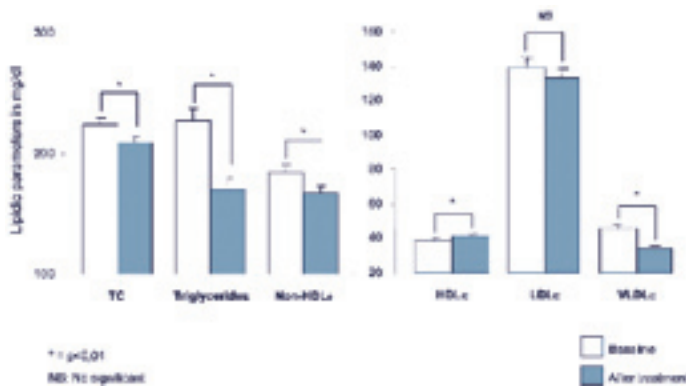


Figure 2. Lipidic profile changes in AHA diet plus physical activity treated group

Total Cholesterol to HDLc ratio and LDLc to HDLc ratio: a statistically significant reduction was observed in Total cholesterol to HDLc ratio by comparing each group individually before and after the treatment (Group A: $6,1 \pm 0,3$ vs. $5,3 \pm 0,2$; $p < 0,004$; Group B: $6,8 \pm 0,3$ vs. $4,8 \pm 0,3$; $p < 0,001$) (Figure 1-2). Also, a statistically significant difference was found by comparing total cholesterol to HDLc ratio before and after treatment among the groups. Consequently, group B registered a significantly reduction of 25,6 % vs. a smaller reduction of 9,4 % in TC to HDLc ratio for group A ($p < 0,01$) (Table 1, Figure 3). A statistically significant difference was only found in Ciprofibrate group before and after treatment for LDLc to HDLc ratio ($3,7 \pm 0,3$ vs. $2,8 \pm 0,3$; $p < 0,01$) (Table 1, Figures 1-3).

Table 1. Effect of Ciprofibrate (Group B) and AHA diet (Group A) on plasma lipids in type IV Frederickson's dyslipidemia phenotype patients.

	Group A (n=44)			Group B (n=31)			Overall Reduction after treatment (%)		
	Before	After	p	Before	After	p	Group A	Group B	p
Total cholesterol (mg/dl)	223,2 ± 6,0	208,7 ± 5,2	<0,01	220,0 ± 7,8	185,8 ± 7,2	<0,001	↓4,8	↓14,2	<0,02
Triglycerides (mg/dl)	226,1 ± 10,1	170,1 ± 6,6	<0,001	333,5 ± 20,7	198,1 ± 18,4	<0,001	↓21,6	↓38,0	<0,007
Non-HDLc (mg/dl)	184,6 ± 5,8	167,5 ± 5,2	<0,004	185,8 ± 7,5	145,1 ± 7,4	<0,001	↓7,1	↓20,5	<0,007
HDLc (mg/dl)	38,6 ± 1,5	41,2 ± 1,4	<0,04	34,2 ± 1,6	40,7 ± 1,6	<0,001	↑9,6	↑25,0	<0,02
LDLc (mg/dl)	139,3 ± 6,1	133,5 ± 5,0	NS	119,1 ± 7,6	105,5 ± 6,4	NS	↓1,2	↓3,6	NS
VLDLc (mg/dl)	45,3 ± 2,0	34,0 ± 2,0	<0,001	66,7 ± 4,1	39,6 ± 3,7	<0,001	↓21,6	↓38,0	<0,007
CT/HDL	6,1 ± 0,3	5,3 ± 0,2	<0,004	6,8 ± 0,3	4,8 ± 0,3	<0,001	↓9,4	↓25,6	<0,01
LDL/HDL	3,8 ± 0,2	3,5 ± 0,2	NS	3,7 ± 0,3	2,8 ± 0,3	<0,01	↓2,9	↓15,2	NS

Data are presented as mean ± EE; n=75.

NS: No significant

Triglycerides and VLDL Cholesterol: there was a statistically significant reduction in triglycerides after treatment for both groups (Group A: $226,1 \pm 10,1$ mg/dl vs. $170,1 \pm 6,6$ mg/dl; $p < 0,001$; (Group B: $333,5 \pm 20,7$ mg/dl vs. $198,1 \pm 18,4$ mg/dl; $p < 0,001$) (Figure 1-2). Inter-group comparisons showed statistically significant differences, with a market triglyceride reduction of 38,0 % in group B vs. only 21,6 % reduction in group A, $p < 0,007$. (Table 1, Figure 3). VLDLc closely imitate triglycerides behaviour with a higher drop percent in Ciprofibrate group (38 %) vs. only 21,6 % reduction in diet and physical activity treated group; $p < 0,007$ (Table 1, Figure 3).

HDLc and Non-HDLc: A statistically significant increase was observed in HDLc before and after treatment in both groups (Group A: $38,6 \pm 1,5$ mg/dl vs. $41,2 \pm 1,4$ mg/dl; $p < 0,04$. Group B: $34,2 \pm 1,6$ mg/dl vs. $40,7 \pm 1,6$ mg/dl; $p < 0,001$) (Figure 1-2). When inter-group comparisons was performed, a statistically significant difference was also observed: a strong 25,0% HDLc increase in group B vs. only a 9,6% in group A; $p < 0,02$. (Table 1, Figure). On the other hand Non-HDLc showed intra-group differences as much as for group A: $184,6 \pm 5,8$ mg/dl vs. $167,5 \pm 5,2$ mg/dl; $p < 0,004$ and group B: $185,8 \pm 7,5$ mg/dl vs. $145,1 \pm 7,4$ mg/dl; $p < 0,001$. When inter-group contrast was made, Ciprofibrate treated group exhibited a higher percent diminution of 20,5 % vs. only 7,1 % in diet group; $p < 0,007$. (Table 1, Figure 3).

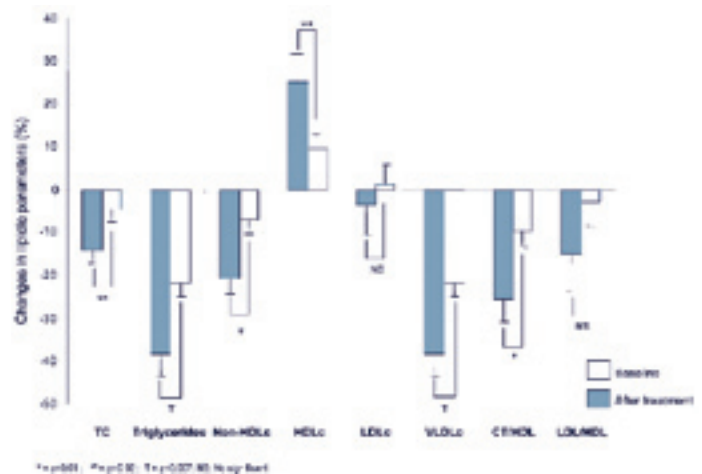


Figure 3. Changes in Lipidic profile (expressed as percents) in Ciprofibrate Vs. AHA diet and physical activity treated patients

Discusión

Coronary artery disease (CAD) is the mayor cause of death in western countries, including Venezuela. In CAD, the primary pathologic process implicated -in most cases- is atherosclerosis and the main mechanisms involved are the endothelial cell injury and lipidic deposition with subsequent immune-inflammatory process leading by monocytes-macrophages and T lymphocytes²².

Since Framingham study developed the risk factor concept most of research has been focused on those that directly promote atherosclerosis development (causal risk factors). They include elevated LDLc, Low HDLc, and elevated Non-HDLc, high TG levels, hypertension and diabetes mellitus^{23,24}.

The past decade afforded new insight into the mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. Fibrates are agonists of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR- α), specific transcription factors belonging to the nuclear hormone receptor superfamily. Activation of PPAR- α by fibrates in tissues corresponding to major sites of fatty acid metabolism, such as the liver, adipose tissue, and macrophage, modulate the expression of several key genes encoding proteins involved in lipid metabolism¹⁷⁻²⁰.

The clinical usefulness of fibrates in managing the condition characterized by high triglycerides, low HDLc and small-dense LDLc is well established, but the extraordinary results of the statins trials and the focus in the most recent guidelines on LDLc control appear to support a simplified approach to lipid-based reduction relying exclusively on LDLc lowering²⁵. A statin based approach is unlikely to correct problems related to TG and HDLc, whereas the use of fibrates will have stronger effect in small and dense LDL and remnant particles²⁶. Thus, Clinicians dealing with this common phenotype encounter a practical problem: The use of statins to lower LDLc and sub-endothelial inflammation (evidenced by C reactive protein), or the use of fibrates to control TG, increase low HDLc and to transform lipoprotein patterns.

The present study was focused in the effect of a second generation fibric acid derivative, Ciprofibrate (do not available in USA) on lipidic parameters in patients with Frederickson's class IV dyslipidemia with low HDLc and mild elevation of Non-HDLc. This drug is widely used in the treatment of atherogenic dyslipidemias exerting a marked lowering effect (up to 35% less) on plasma TG and TG-rich lipoprotein levels but display lesser effects (up to 15% less) on plasma cholesterol concentrations²⁷.

In this research was founded an impressive 38 % reduction in TG concentration without concomitant LDLc increase when Ciprofibrate was combined with AHA step 2 diet, a more remarkable achievement than previous reports on statins or any other fibric acid derivative. This fact represents an invaluable alternative for patients with genetic forms of HTG (i.e. Familial hyperchylomicronemia) or such in high CAD risk with combined hyperlipidemia.

Another point of interest of this research is low HDLc syndrome. This abnormality is a very common lipidic alteration defined as HDLc level < 35 mg/dl with LDLc < 160 mg/dl and TAG near to normal levels. However, low HDLc may be present with other dyslipidemias like HTG and hyperchylomicronemia²⁸. In this perspective, VA-HIT study concluded convincingly that

an HDLc increase in patient with CAD reduce mayor coronary events by 24 %, supporting an aggressive intervention when HDLc is low and another risk factor exists²⁹. In recent studies, Ciprofibrate has shown important effects on HDLc concentrations (up to 2-fold), with concomitant increase in plasma levels of apolipoprotein apoAI and apoAII¹⁴. Indeed, activation of PPAR- α by fibrates induces hepatic expression of LPL and thus enhances intravascular lipolysis of TG-rich lipoprotein particles improving HDLc particles maturation and a simultaneous reduction in cholesteryl esters transfers from HDL to atherogenic VLDL, IDL, and LDL as a consequence of reduction in apoB-containing lipoprotein acceptors¹⁷. This reduction thereby results in the normalization of intravascular CETP-mediated remodeling of triglyceride-rich lipoprotein particles and enhancing their removal from plasma³⁰. More recently, it has been demonstrated that the expression of the CLA1 gene in human monocyte-macrophages can be induced by fibrate-activated PPAR- α ³¹. Because the scavenger receptor class B, type I (SR-BI)/CLA-1, is involved not only in HDL-mediated removal of cholesterol from peripheral cells but also in hepatic cholesterol uptake from HDL, fibrates may enhance both cellular cholesterol efflux and the reverse cholesterol transport pathway. In this study was founded that Ciprofibrate was able to improve HDLc by 25 % in opposition with only 9,6 % by AHA step 2 diet alone. Again, this increase was superior to those reported previously and may be due to combined effects of AHA diet, physical activity and PPAR- α agonism, making this drug a first line alternative to treat low HDLc syndrome.

Non-HDLc is an emerging CAD risk factor calculated by subtracting HDLc level from total cholesterol. It thus included Lp(a) cholesterol, LDLc, IDLc and other pro-atherogenic triglyceride rich particles such as lipoprotein remnants^{32,33}. Data among prospective cohort studies in middle-age men in Europe showed that Non-HDLc levels are related to CAD morbidity and mortality^{34,35}. Cross sectional data from Framingham Offspring Study suggested that Non-HDLc was also a risk factor for coronary heart disease in middle-aged women³⁶. In a large cohort study whom participated in the lipid research clinics program follow-up study, both LDLc and Non-HDLc levels predicted cardiovascular death over 19 years follow-up, being a stronger predictor than LDLc level in both sexes, because 30 mg/dl over normal limits confer a 19 % (men) and 11 % (women) excess in risk of CAD³³.

Statins, fibrates, nicotinic acid and ezetimibe lower LDLc and triglycerides levels and would be expected to diminish Non-HDLc in most persons with dyslipidemia. Few studies have specifically reported changes in Non-HDLc with pharmacological therapy. However, all statins high doses studies reported reductions in Non-HDLc levels between 23,6-39,2

% independent of baseline TG levels but only the Helsinki study showed reductions in Non-HDLc by 14 % with Gemfibrozil³⁷. Actually, small amount data about Ciprofibrate on Non-HDLc is available. Our study has shown a significantly Non-HDLc reduction in Ciprofibrate treated group from 20,5% Vs. 7,1% in step 2 AHA diet patients, $p < 0,007$ and that represent one of the first reports about this topic. More studies must be performed in order to know Ciprofibrate's influence on lipoprotein remnants structure and its long term reduction on CAD mortality and acute coronary events risk reduction.

1. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F: High triglycerides/low high density lipoprotein cholesterol, ischemic electrocardiogram changes, and risk of ischemic heart disease. *Am Heart J* 2002; 145:103–108.
2. Groop L, Orho-Melander M: The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med* 2001;250:105–120.
3. Assmann G, Schulte H, Cullen P: New and classical risk factors-The Munster heart study (PROCAM). *Eur J Med Res* 1997; 2:237-242.
4. Stong, K.; Bonita, R. The SURF Report. 2003. Surveillance of risk factors related to non-communicable diseases: Current status of global data. Geneva, World Health Organization.
5. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Ríos JM, Gómez Pérez FJ, Rull JA, Rojas R, Franco A, Sepúlveda J: High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nation wide survey. *J Lipid Res* 2001; 42:1298–1307.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
7. Tada N: Overviews of fibrate. *Nippon Rinsho* 2001; 59 Suppl 3:609-617.
8. Shepherd J: Mechanism of action of fibrates. *Postgrad Med J* 1993;69 Suppl 1:S34-S41.
9. Catapano A: Mode of action of fibrates. *Pharmacol Res* 1992; 4:331-340.
10. Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Lefebvre A, Heyman R, Briggs M, Deeb S, Staels B, Auwerx J: PPAR and PPAR activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPARE in the lipoprotein lipase gene. *EMBO J* 1996; 15:5336-5348.
11. Staels B, Ngoc V, Kosykh V, Saladin R, Fruchart J, Dallongeville J, Auwerx J: Fibrates downregulate apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxisomal acyl coenzyme A oxidase: a potential mechanism for the hypolipidemic action of fibrates. *J Clin Invest* 1995; 95:705-712.
12. Hertz R, Bishara-Shieban J, Bar-Tana J: Mode of action of peroxisome proliferators as hypolipidemic drugs. Suppression of apolipoprotein C-III. *J Biol Chem* 1995; 270:13470-13475.
13. Berthou L, Saladin R, Yaqoob P, Branellec D, Calder P, Fruchart J, Deneffe P, Auwerx J, Staels B: Regulation of rat liver apolipoprotein A-I, apolipoprotein A-II, and acyl-coenzyme A oxidase gene expression by fibrates and dietary fatty acids. *Eur J Biochem* 1995; 232:179-187.
14. Staels B, Auwerx J: Regulation of apo A-I gene expression by fibrates. *Atherosclerosis* 1998; 137:S19-S23.
15. LaRosa JC: At what levels of total low- or high-density lipoprotein cholesterol should diet/drug therapy be initiated? United States Guidelines. *Am J Cardiol* 1990; 65:7F-10F.
16. Gaw A, Shepherd J: Fibrates. *Curr Opin Lipidol* 1991; 2:39-42.
17. Larsen ML, Illingworth DR: Triglyceride-lowering agents: fibrates and nicotinic acid. *Curr Opin Lipidol* 1993; 4:34-40.
18. Stael B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC: Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998; 98:2088-2093.
19. Forman BM, Chen J, Evans RM: Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors and . *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:4312-4317.
20. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J: Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res* 1996; 37:907-925.
21. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6):499-502.
22. Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena G: Endothelial Dysfunction, Hemodynamic Forces, and Atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 902:230-240.
23. Vogel RA, Benitez RM: Noninvasive Assessment of Cardiovascular Risk: From Framingham to the Future. *Rev Cardiovasc Med* 2000;1(1):34-42, 54.
24. Anderson M, Castelli WP, Levy D: Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987; 257:2176-2180.
25. März W, Winkelmann BR: HMG-CoA Reductase Inhibition in the Treatment of Atherosclerosis: Effects Beyond Lipid Lowering. *J Kardiol* 2002;9:284–94.
26. Krauss RM: Lipids and Lipoproteins in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1496-1504.
27. Guerin M, Le Goff W, Frisdal E, Schneider S, Milosavljevic D, Bruckert E, Chapman MJ: Action of Ciprofibrate in Type II B Hyperlipoproteinemia: Modulation of the Atherogenic Lipoprotein Phenotype and Stimulation of High-Density Lipoprotein-Mediated Cellular Cholesterol Efflux. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8):3738–3746.
28. Watts GF: Treating low HDL-cholesterol in normocholesterolaemic patients with coronary disease: statins, fibrates or niacin for courses? *Eur Heart J* 2004; 25(9): 716-719.
29. Robins SJ, Bloomfield-Rubins H, Faas FH, Schaefer EJ, Elam MB, Anderson JW, Collins D, on behalf of the VA-HIT Study Group: Insulin Resistance and Cardiovascular Events With Low HDL Cholesterol The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care* 2003; 26:1513-1517.
30. Forcheron F, Cachefo A, Thevenon S, Pinteur C, Beylot M: Mechanisms of the Triglyceride- and Cholesterol-Lowering Effect of Fenofibrate in Hyperlipidemic Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes* 2002; 51:3486-3491.
31. Chinetti G, Gbaguidi FG, Griglio S, Mallat Z, Antonucci M, Poulain P, Chapman MJ, Fruchard JC, Tedgui A, Najib-Fruchart J, Staels B: CLA-1/SR-BI is expressed in atherosclerotic lesion macrophages and regulated by activators of peroxisome proliferator-activated receptors. *Circulation* 2000; 101:2411–2417.
32. Chapman MJ, Caslake M: Non-high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor: addressing risk associated with apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Eur Heart J* 2004;6 Suppl A:A43–A48
33. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA: Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001;161:1413–1419.
34. Menotti A, Mulder I, Nissinen A, Feskens E, Giampaoli S, Tervahauta M, Kromhout D: Cardiovascular risk factors and 10-year all-cause mortality in elderly European male populations; the FINE study. *Eur Heart J* 2001; 22(7):573-9.
35. Bos G, Dekker JM, Nijpels G, de Vegt F, Diamant M, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ: A combination of high concentrations of serum triglyceride and non-high-density-lipoprotein-cholesterol is a risk factor for cardiovascular disease in subjects with abnormal glucose metabolism--The Hoorn Study. *Diabetologia* 2003; 46(7):910-916.
36. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Cohn SD, Schaefer MM, Ordovas JM, Castelli WP, Wilson PW: Effects of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study. *Lipid Res* 1994;35(5):779-792.
37. Huttunen JK, Frick MH, Heinonen OP, Heinsalmi P, Manninen V, Manttari M, Romo M: Helsinki Heart Study. New perspectives in the prevention of coronary heart disease. *Drugs* 1988; 36 Suppl 3:32-36.

Incidencias de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes que acuden a la consulta de medicina general del Hospital Central Universitario "Jesús María Casal Ramos" durante el lapso enero-febrero del año 2006. Acarigua-Estado Portuguesa

Autoras: Iraima Yelitza, Rivero (*1), Jenny Paola, De Jesús (*2).

Institución: Hospital Central Universitario "Jesús María Casal Ramos" Araure- Edo. Portuguesa.

Correo electrónico: iraimarivero156@yahoo.es. Paola341 yahoo.com.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado. Fecha de consignación: 19/06/06.

*1.- Medico Residente de Pediatría del Hospital "JMCR". *2.- Medico Residente de Medicina del Hospital "JMCR".

158

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares en nuestro país, ocupan el lugar en las estadísticas de mortalidad general, es por ello que es importante conocer los factores de riesgo entendiéndose estos como toda condición que predisponga a la generación y desarrollo de enfermedades cardiovasculares, clasificándose en: **No modificables** (herencia, sexo y edad), **Modificables** (tabaquismo, dislipidemia, sedentarismo, stress excesivo, sobrepeso y uso de anticonceptivos orales ACO) y **Controlables** (hipertensión, diabetes, neuropatías y otras patologías). Con el objetivo de determinar la incidencia de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes que acuden a la consulta de medicina general del Hospital Central Universitario JMCR; se realizó un estudio descriptivo transversal, cuya población y muestra estuvo constituida por un total de 175 pacientes que acudieron a esta institución durante el lapso enero- febrero 2006, obteniéndose como resultados: **genero** femenino 68%, masculino 32%, **grupos etarios predominantes** fueron de 38-50 años con un 26,8%, seguidos de 51- 63 años con un 24%, con relación a la **herencia** el 68,57% refirieron antecedentes familiares, el 20,57% eran **fumadores**, el 81,14% eran **sedentarios**, con relación al **peso** el 69,64% de las mujeres se encontraban con un peso adecuado, en comparación con los hombres quines presentaban sobrepeso en un 43,69%, del total de pacientes se encontró que 73,14% tenían malos **hábitos alimenticios**, el 74,85% negó **consumo de alcohol**, de los pacientes estudiados el 87,42% no refirió estrés excesivo, del total de mujeres encuestadas el 29,41% utiliza **ACO**, con relación a la **comorbilidad** el 59,42% no refiere patología, mientras que el 40,58% refirió patología entre las que predominó la hipertensión arterial, se determinó la **obesidad central** encontrándose según generó un 42,85% en mujeres y un 49,57% en hombres.

La muestra estudiada presenta una alta probabilidad de padecer enfermedades cardiovasculares dado el número de factores de riesgo presente en los pacientes. The cardiovascular disease in our country.

Palabras claves: Factores de riesgo cardiovascular, incidencia.

Abstract

Cardiovascular risk factors can be classify as: **no modifiable** (inheritance, sex, age), **modifiable** (tobacco usage, dislipidemia, sedentary life, stress, overweight and contraceptive's use) and **controlling** (hypertension, diabetes, renal disease and other pathology). With the objective the determine the incidence the cardiovascular risk factors in patients attending general medicine clinic at the University Hospital "Jesus Maria Casal Ramos", was carried out a descriptive study in 175 patients during January and February 2006. According to sex, 68% was female and 32% male; 26.8% come from age group of 38-50 years; 24% from the age group 51-63 years. 68.57 had past medical history of cardiovascular diseases. 20.57% smoke and 81.14% had sedentary life. 74.85% said not to consume alcohol and 87.42% was negative for stress. 29.41% of women are on oral contraceptive method. Hypertension are present in 40.58%; and central obesity in 42.85% of female and 49.57 of male.

The patients included in this study have a high probability of presenting cardiovascular disease; they have frequent cardiovascular risk factors present.

Key words: cardiovascular, factors, risk, incidence.

Los factores de riesgo cardiovascular es toda condición relacionada con la generación y desarrollo de enfermedad cardiovascular en la población expuesta, se clasifican en:

Factores de riesgo no modificables: *Edad y sexo*: hombres mayores de 45 años y mujeres mayores de 55 años o post- menopáusicas. *Herencia*: los antecedentes familiares suponen un mayor riesgo de sufrir un evento isquémico a su descendencia.⁽¹⁾

- Factores de riesgo modificables: *Tabaquismo*: la incidencia de sufrir de enfermedades coronarias aumenta en un 69% en pacientes fumadores activos e incluso pasivo. *Dislipidemia*: niveles de colesterol total > 180mg/dl, LDL >130mg/dl, HDL <40mg/dl en el hombre y 45mg/dl en la mujer y triglicéridos >a 150mg/dl aumentan el riesgo de sufrir de aterosclerosis. *Sedentarismo*: la mortalidad cardiovascular se reduce en un 25% al realizar una actividad física de al menos 30 minutos tres veces por semana⁽¹⁾.
- *Sobrepeso*: esta determinado según el estudio Framingham que debe mantenerse un IMC<25 y una medida de cintura <102 cm en hombres y <88 cms en mujeres para disminuir el riesgo cardiovascular⁽²⁾.
- Factores de riesgo controlables: *Hipertensión*: se debe tratar de mantener una TA con niveles de PAS<135mmHg y PAD <85mmHg para evitar el daño renal y Cardiovascular asociado a cifras superiores a estos niveles⁽¹⁾. *Diabetes*: glicemias superiores a 140 mg% aumenta la incidencia y gravedad coronaria siendo la hiperglicemia responsable del desarrollo de enfermedad microvascular⁽³⁾.

Desde hace mas de 5 décadas es bien conocida la participación que tienen las patologías cardiovasculares en la tabla de mortalidad general del mundo occidental ubicándose en primer lugar como causa de muerte en Estados Unidos, resto de América y Europa Occidental⁽¹⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que 55 de cada 100.000 estadounidenses mueren de Cardiopatía Coronaria cada año, esto es similar a las tasas de mortalidad en Suiza y Japón⁽¹⁾.

Venezuela no escapa de esta realidad, la alta prevalencia de factores de riesgo y de patologías cardiovasculares unidas a su capacidad letal, tienen una expresión en la mortalidad que constituye la primera causa de muerte en el país desde 1959 con un ascenso marcado hasta la década de los 70, luego con una tendencia descendente a comienzo de los 80 y con una tendencia ascendente al final de los 80 hasta la actualidad donde ocupa el 2° lugar en las tasas de mortalidad general solo superada por los accidentes de tránsito⁽⁴⁾.

Existe la posibilidad de mejorar estas estadísticas si atacamos a tiempo los factores de riesgo cardiovascular,

el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular se desarrollo inicialmente para la prevención primaria de aterosclerosis coronaria pero existe cada vez mas pruebas de que puede reducir la incidencia de infarto al miocardio y muerte en personas sin sintomatología clínica o con antecedentes de angina crónica o síndrome coronario agudo siendo útil también en prevención secundaria⁽⁵⁾, el tratamiento de la obesidad, el habito tabaquico y de los demás factores de riesgo constituye un elemento esencial de cualquier plan terapéutico⁽⁶⁾.

Por todo lo anteriormente expuesto surge la necesidad de realizar una investigación descriptiva transversal para determinar la incidencia de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes que acuden a la consulta de medicina general del hospital Universitario "Jesús Maria Casal Ramos" durante el lapso Enero-Febrero del año 2006. Araure- Edo Portuguesa.

Para determinar la incidencia de factores de riesgo cardiovascular a los pacientes que acuden al hospital "Jesús Maria Casal Ramos" Acarigua - Araure - Edo Portuguesa, se realizó una investigación descriptiva transversal para lo cual se solicitó la autorización por escrito del Jefe del Departamento de Medicina de dicha institución y a la dirección del hospital.

Una vez autorizada la investigación se procedió a elaborar el instrumento de recolección de datos que consistió en una encuesta de carácter anónimo con 9 preguntas y dos datos recogidos mediante el examen físico: 3 preguntas cerradas de selección única que interrogaban los datos edad, sexo, estrés, y 6 preguntas abiertas para especificar: familiares con antecedentes de enfermedad cardiovascular y cuales, hábito tábaquico, frecuencia y duración del mismo, actividad física, cual y cuantos días a la semana, si realiza alguna dieta y especificar, consumo de alcohol, frecuencia y duración del mismo, uso de anticonceptivos y tiempo del mismo, y por último se procedió realizar por medio del examen físico la medición del peso, talla e índice cintura- cadera (ver anexo).

La población y muestra fue una sola y estuvo constituida por el total de pacientes que acudieron a la consulta de medicina general de esta institución durante el periodo enero- febrero 2006 (la cual se realiza de 7 a 12pm de lunes a viernes); a tales personas previa explicación y consentimiento informado del origen de la investigación se procedió a realizar las preguntas y por ultimo el examen físico.

Una vez obtenida la información se tabuló en cuadros y gráficos utilizando como medida de resumen para el análisis de la misma el porcentaje.

Del total de 175 pacientes que acudieron a la consulta de medicina general durante el lapso enero-febrero 2006 se encontró que 119 pacientes (68%) correspondieron a mujeres y 56 (32%) a hombres; la mayoría 47 pacientes (26,8%) pertenecían al rango de edades comprendidas entre 38-50 años seguidas de un 42% que se encontraban entre 51-63 años; con relación a los antecedentes familiares de cardiopatías el 68,57% presento al menos un familiar consanguíneo cercano con estos problema. El hábito tabaquico fue negado en un 79,42% de los pacientes encuestados; la mayoría de la muestra 81,14% refirió ser sedentario.

En cuanto a la clasificación según IMC se encontró una variación significativa según género ya que las mujeres se encontraron en el rango normal en un 69,64% mientras que en los hombres predominó el sobrepeso en un 43,69%. La dieta predominante era desbalanceada en el 73,14% de los casos; la ingesta de alcohol fue negada en el 74,85% de los pacientes siendo presente con alta frecuencia en sólo el 13,71% de los pacientes; el estrés excesivo era ausente en el 87,42% de los casos. En la población femenina se indagó sobre el uso de ACO encontrándose en su mayoría 70,58% que no consumían ninguno de estos medicamentos.

Con relación a la presencia de otras patologías asociadas (comorbilidad) se encontró que el 59,42% negó otras patologías y entre el 40,58% que refirió alguna patología las mas frecuente fue hipertensión en un 22,28%.

En cuanto al índice cintura-cadera se encontraron diferencias según el sexo ya que en el género masculino la mayor parte de la muestra 57,14% se encontraba dentro de lo normal mientras que en el género femenino el 49,57% se encontraban por encima de lo determinado como normal.

Mediante la presente investigación se puede concluir que la población de Acarigua y Araure en el estado Portuguesa poseen en su mayoría alrededor de 5 factores de riesgo cardiovascular demostrados estadísticamente por lo que se puede inferir que es una población con predisposición de sufrir posteriormente eventos coronarios y/o cardiovasculares que podrán en riesgo su salud y disminuirán la calidad de vida de estos si no son tratados precozmente con medidas preventivas de los factores de riesgos modificables y controlables.

Tabla 1. Distribución según grupo etareo de los pacientes de la consulta de medicina general del HCUJMCR

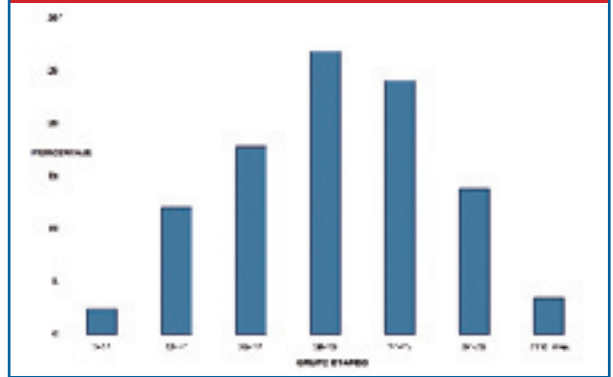
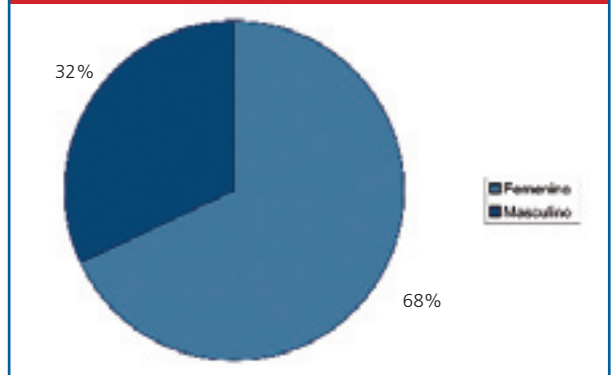
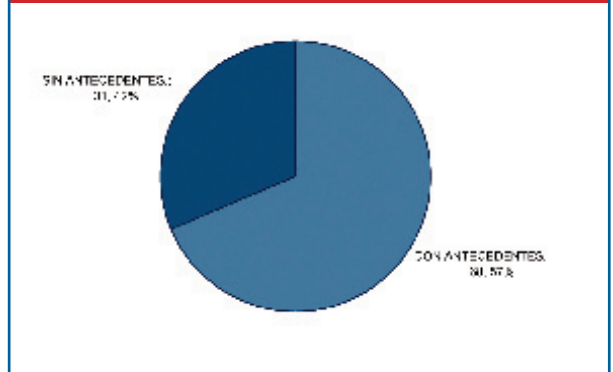


Tabla 2. Distribución según género de los pacientes de la consulta de medicina general de HCUJMCR



Pacientes femeninos: 68%
Pacientes masculinos: 32%

Tabla 3. Incidencia de antecedentes familiares en los pacientes de la consulta de medicina general del HCUJMCR



Sin antecedentes: 31,42%
Con antecedentes: 68,57%

Tabla 4. Incidencia de habito tabaquico en los pacientes que acuden a la consulta de medicina general

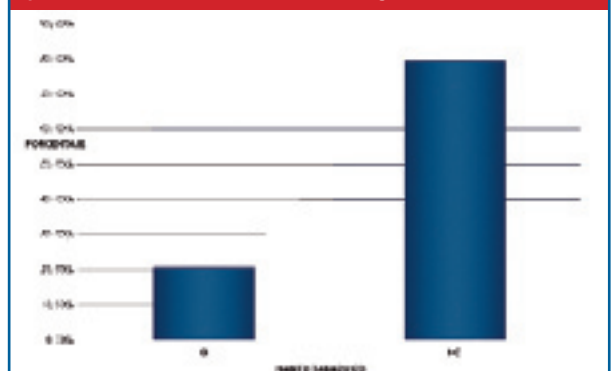
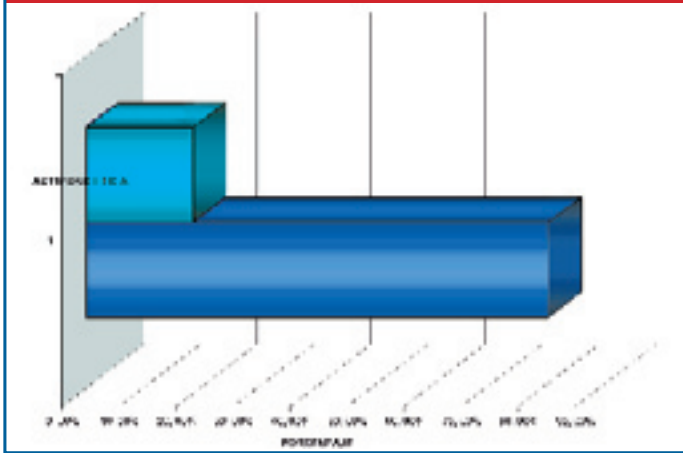
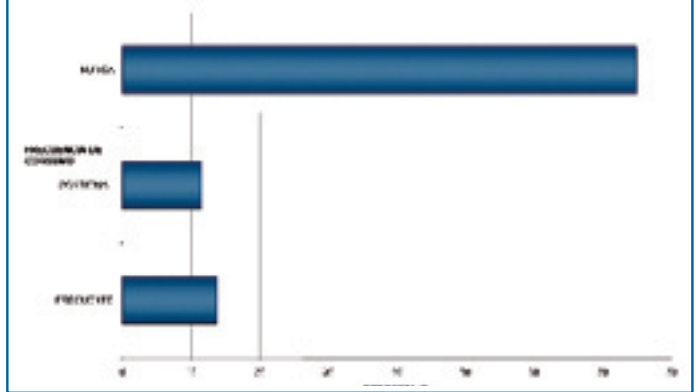


Tabla 5. Incidencia de sedentarismo en los pacientes que acuden a la consulta de medicina general



Color azul (claro): realizan actividad física: 18,86%
 Color azul: sedentarios: 81,14%.

Tabla 8. Ingesta de consumo alcoholico de los pacientes que acudieron a la consulta de medicina general



Nunca: 74,85%
 Ocasional: 11,44%
 Frecuente: 13,71%

Tabla 6. Indice de masa corporal según genero de los pacientes que acudieron a la consulta de medicina general

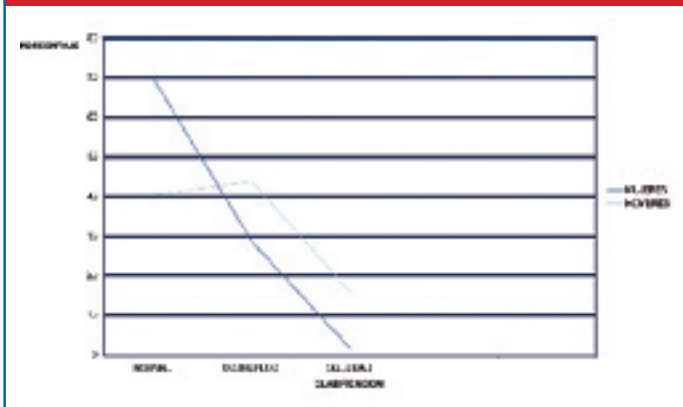
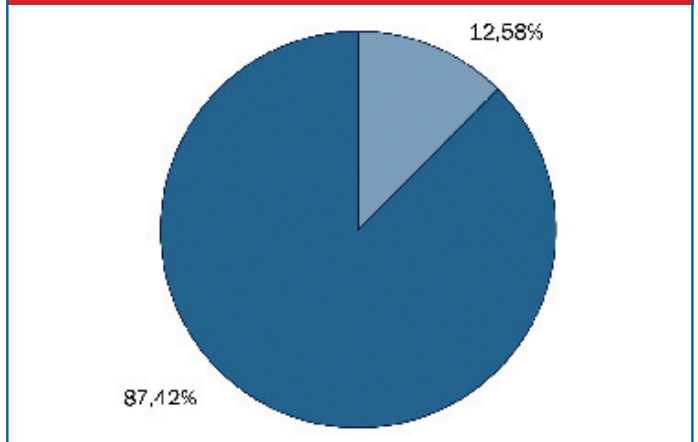
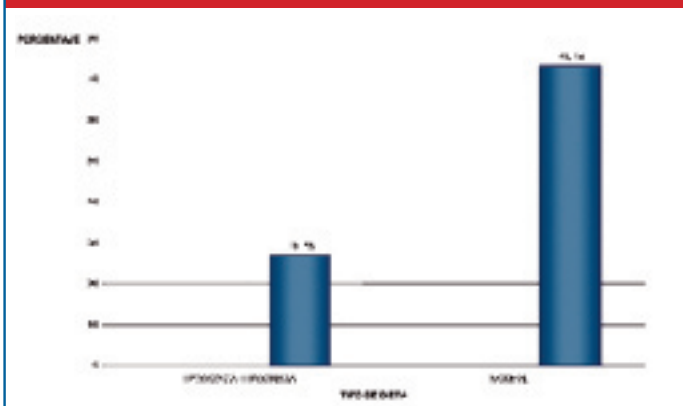


Tabla 9. Incidencia de estrés en los pacientes que acudieron a la consulta de medicina general



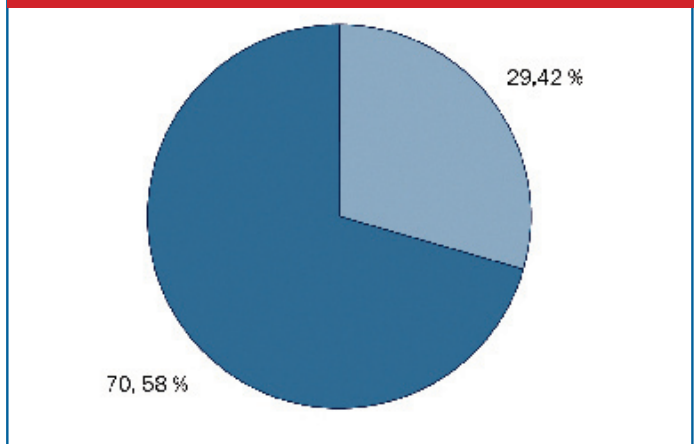
sin estrés: 87,42%

Tabla 7. Clasificación según la dieta de los pacientes que acudieron a la consulta de medicina general



Dieta hiposódica e hipograsa: 25,85%.
 Sin dieta: 73,14%.

Tabla 10. Uso de anticonceptivos orales en las pacientes femeninas que acudieron a la consulta de medicina general



No consumían: 70,58%.
 Sin consumían o consumieron: 29,42%.

Tabla 11. Comorbilidad en los pacientes que acudieron a la consulta de medicina general

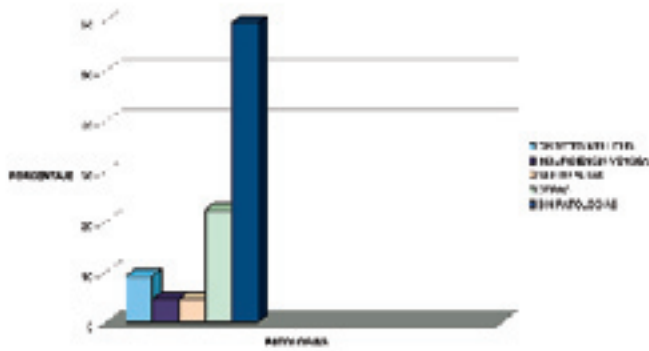
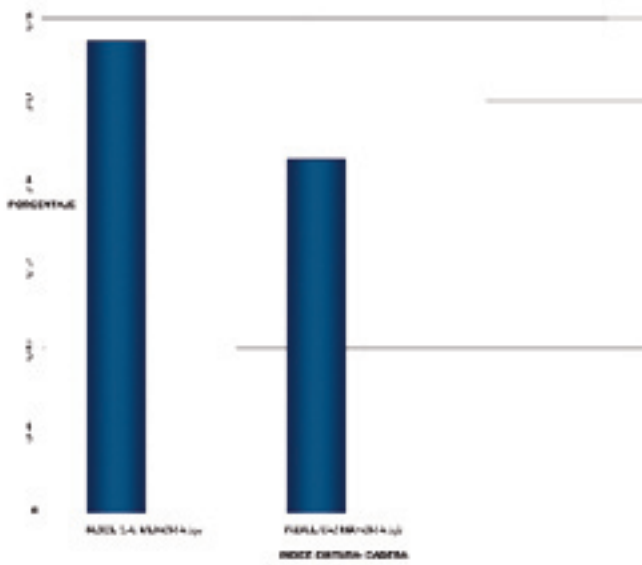
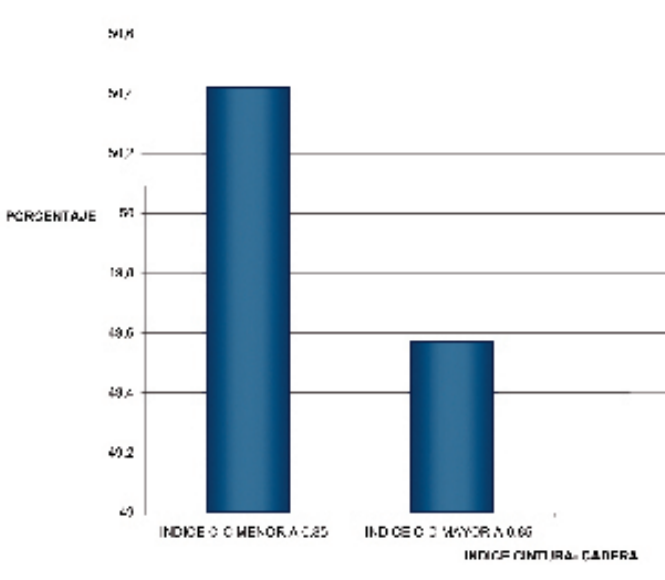


Tabla 12. Obesidad central en los hombres que acudieron a la consulta de medicina general



Índice C-C menor a 0,9: 57,14%
Índice C-C mayor a 0,9: 42,86%

Tabla 13. Obesidad central en las mujeres que acudieron a la consulta de medicina general



Índice C-C menor a 0,85: 50,43%
Índice C-C mayor a 0,85: 49,57%

Referencias

- 1.- Araque, W. Emergencia Cardiovascular. Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud. Valencia-Venezuela. 2004. Pg: 1-3.
2. - Peter, W y cols. Atlas of Atherosclerosis: Risk Factors and Treatment. Americana de publicaciones. Argentina. 2002. Capítulo 8, pg 127-139.
3. - Peter, W y cols. Atlas of Atherosclerosis: Risk Factors and Treatment. Americana de publicaciones. Argentina. 2002. Capítulo 12, pg 217-227
- 4.- Ascardio. Manual de cardiología básica para médicos generales, tomo II. Publicaciones Ascardio. Barquisimeto-Venezuela. 1999. Pg: 23-26.
5. - Fauci, A; Braunwald, E; Isselbacher, Kart y cols. Harrinson, tomo I. 14 edición. McGraw- Hill Interamericana. Madrid- España. 1998. pg 1562-1563.
- 6.- Halabe, J; Lifshitz, A; López, J y cols; El internista. Tomo 1. McGraw- Hill Interamericana. 1997. México. Capítulo 52.pg: 258.

E

Enfermedad cerebrovascular y factores de riesgo en pacientes que ingresaron al servicio de medicina interna. Hospital "Dr. Luís Alberto Rojas", Cantaura. Estado Anzoátegui. Enero-Diciembre 2005

Elirub de Lourdes, Rojas*; Hilarión, González**

Servicio de Medicina Interna. Hospital "Dr. Luís Alberto Rojas". Cantaura. Estado Anzoátegui.

Email: edlcprojas@hotmail.com

Fecha de envío: 26/06/2006

*Médico Cirujano, Residente asistencia de Medicina Interna. Hospital Dr. Luís Alberto Rojas. Cantaura, Estado Anzoátegui.

**Internista. Hospital Dr. Luís Alberto Rojas. Cantaura. Estado Anzoátegui

163

Resumen

La Enfermedad Cerebrovascular (ECV) es una entidad devastadora. La tasa de mortalidad por edad y sexo en Venezuela es de 72/100.000 para mujeres y 85/100.000 para hombres(1). Determinar los tipos de Enfermedad Cerebrovascular y su relación con factores de riesgo en pacientes que ingresan al Servicio de Medicina Interna, Hospital de Cantaura, Enero- Diciembre 2005. El presente estudio consistió en una investigación prospectiva, descriptiva, campo, observación transversal. El Universo y muestra estuvo constituida por 68 pacientes con diagnóstico clínico y topográfico de ECV. Previo consentimiento se aplicó una encuesta contentiva de datos: edad, sexo, factores de riesgo (hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, obesidad, tabaquismo, ECV anteriores, consumo de alcohol, cardiopatías, arritmias). De los 68 casos de ECV, 41 (60,28%) presentaron ECV isquémico y 27 hemorrágicos. El grupo etareo más afectado fue de 75-80 años con 19,11%. No hubo predominancia de sexo; los factores de riesgo: hipertensión arterial 75%, diabetes mellitus 54,4 %, hipercolesterolemia 52,94%. Los meses de mayor morbilidad fueron Enero y Mayo. Las secuelas: Hemiplejía 60,29%, disartria con 51,47%. El territorio cerebral más afectado según topografía cerebral fue el frontal con 32,35% y parietal con 23,52%. La identificación de factores de riesgo sujetos a modificación es fundamental para instaurar medidas tendientes a disminuir el riesgo de sufrir una enfermedad cerebrovascular con la subsecuente mortalidad e incapacidad permanente.

Palabras claves: Enfermedad Cerebrovascular, Hipertensión Arterial, Hipercolesterolemia.

Abstract

The Cerebro-vascular disease is a devastating entity. The rate of mortality for age and sex in Venezuela is about 72/100000 for women and 85/100.000 for men. Determine the types of disease cerebrovascular and its relation with factors of risk in patients who enter to the service of internal Medicine, Hospital de Cantaura among January-December 2005. The present study has consisted in a prospective investigation, descriptive, field investigation, and transverse observation. The universe and sample was constituted by 68 patients of clinical diagnostic and tomographic. With previous consent was applied a survey of: age, sex, factors of risk (hypertension arterial, diabetes mellitus, obesity, hypercholesterolemia, smoking, cerebrovascular disease previous, consumption of alcohol, arrhythmia). Of the 68 cases, 41 (60,28%) they presented cerebrovascular disease ischemic and 27 hemorrhagic. The group most affected was 75-80 year old with 19,11%, There wasn't predominance of sex; The factors of risk arterial hypertension 75%, diabetes mellitus 54,4%, hypercholesterolemia 52,94%. The months of greater morbidity were January and May. The consequences hemiplegia 60,29%, dysarthria 51,47%. The cerebral territory most affected according to cerebral tomography was the frontal with 32,35% and parietal with 23,52%. The identification of the risk subject to modification is fundamental to restore measurements tending to reduce the risk of suffering a cerebrovascular disease with the subsequent mortality and permanent disability.

Key word: Cerebrovascular disease, Arterial Hypertension, hypercholesterolemia.

La Enfermedad Cerebrovascular (ECV) es una entidad devastadora, con una alta tasa de recidiva y mortalidad. Una tercera parte de los pacientes afectados fallecen en los seis meses siguientes al ECV y un 30% sufre incapacidad permanente. (Acta neurol colomb 2004). La ECV constituye la tercera causa de muerte en nuestro país y una de las primeras causas de incapacidad en adultos. Según datos del Ministerio de Sanidad y Desarrollo Social (MSDS) en 1996 fallecieron 7.618 pacientes con ECV, lo que permite calcular una morbilidad de 20.000 a 24.000 pacientes anuales (Sociedad Venezolana Neurol).

La tasa de mortalidad para ECV ajustadas por edad y sexo en Venezuela es de 72/100.000 para mujeres y 85/100.000 para hombres entre 35 y 74 años. Su prevalencia varía, según la región del país, entre 2,52 a 17,19/1000 habitantes.

Los factores de riesgo juegan un papel fundamental en la producción de ECV, es por ello que el conocimiento e identificación de los mismos es básico para establecer el diagnóstico, terapéutica y fomentar la prevención de estas patologías.

La ECV se refiere a cualquier anomalía cerebral producto de un proceso patológico que compromete los vasos sanguíneos cerebrales. Constituye un problema de importancia en salud pública no solamente por la morbimortalidad sino por ser la patología neurológica invalidante más frecuente de la población adulta mayor de 65 años^{1,2}.

En EUA y en países desarrollados los ECV ocupan el 3er lugar entre las causas de mortalidad, después de las cardiopatías y el cáncer. La mortalidad en USA es de 50-100x100.000 habitantes (duplicándose la tasa por edad cada 5 años de incremento), la incidencia es de 100- 200 x100.000 habitantes y prevalencia de 500-600x1000 habitantes.

El Ataque Isquémico Transitorio (AIT) oscila entre 33 y 123 casos x 100.000 habitantes /año, las Hemorragias Subaracnoideas entre 8 y 20 casos x 100.000 habitantes. En general se admite que la proporción de ACV hemorrágico /isquémico oscila entre 1/10 y 1/20 en la comunidad. No obstante en Japón parece existir mayor proporción de ictus hemorrágicos que en países occidentales³.

Según la Organización Mundial de la Salud la enfermedad Cerebrovascular es definida como el desarrollo rápido de signos clínicos de disturbios de la función cerebral o global, con síntomas que persisten más de 24 horas, que llevan a la muerte sin ninguna otra causa evidente que el origen vascular⁴.

La Sociedad Venezolana de Neurología a través del Grupo de trabajo en ECV definen esta patología basándose en las recomendaciones del grupo European Stroke Initiative, definiendo ECV como aquellas afecciones en las cuales:

- 1- Un área del cerebro está transitoria o permanentemente afectada por isquemia o hemorragia .
- 2- Uno o más vasos cerebrales están primariamente afectados por un proceso patológico.
- 3- Existe una combinación de ambos procesos. (Sociedad Venezolana Neurol)

Los ECV se clasifican en dos categorías principales⁵

ECV isquémico , producido por oclusión de vaso sanguíneo que irriga al cerebro y que puede ser: AIT, ECV isquémico trombotico o embolico.

ECV hemorrágico producido por la ruptura de una arteria cerebral. Puede ser: Hemorragia intracraneal o Hemorragia subaracnoidea^{1,5}.

Factores de riesgo de ECV-:

Es toda condición relacionada con la generación o producción y desarrollo de ECV en la población expuesta.

Factores de riesgo no modificables:

1. **Edad:** En personas mayores de 55 años la incidencia de accidentes cerebrovasculares aumenta tanto en hombres como en mujeres. Una cuarta parte de las víctimas tienen menos de 65 años⁽⁵⁾. Según el estudio Framingham la incidencia aumenta a casi 20 por 1.000 en el grupo etareo 65-74 años.

2. **Sexo:** Los hombres corren un mayor riesgo que las mujeres. Sin embargo puesto que hay más mujeres que viven más de 65 años que hombres, más mujeres que hombres mayores de 65 años mueren por ECV cada año⁽⁵⁾.

3. **Raza:** Los afroamericanos corren un riesgo de más del doble de muertes e incapacidad por ECV que los blancos. Gran parte de riesgo puede explicarse por el mayor número de factores de riesgo presente en afroamericanos (tabaquismo, hipertensión, anemia de células falciformes (según Broderick, Jp y et al N Engl J Med 1992;326-733-36.) No obstante en países en vías de desarrollo el riesgo no está dado por el factor racial debido a la mezcla de razas.

4. **Herencia:** Según el estudio Framingham tiene importancia con antecedentes de ECV en familiares⁵.

5. **Eventos cerebrovascular previo:** El riesgo más elevado de ECV recurrente se encuentra en los primeros 30 días de un ECV y el riesgo a largo plazo de recurrencia es de un promedio de 4 al 14% anual, según Vitanene M y et al .Eur Neurol.1988.

Factores de riesgo modificables:

1. **Hipertensión arterial:** Es el factor de riesgo más susceptible de ser modificado. Es el desencadenante de ECV en un 75% de los casos y es por tanto el más importante y el más común de los factores de riesgo⁷.

El riesgo de ECV hemorrágico aumenta notablemente con el incremento de la presión sistólica y el control de la HTA disminuye sustancialmente el riesgo de ECV⁵.

2. Tabaquismo: Puede causar aterosclerosis acelerada, elevaciones transitorias de la presión arterial, liberación de enzimas relacionadas con la formación de aneurismas. Dejar de fumar reduce el riesgo de ECV.

3. Diabetes Mellitus: La diabetes se asocia a aterosclerosis acelerada. La monitorización cuidadosa y el control de hiperglicemia ha demostrado que reduce el riesgo de complicaciones microvasculares. La existencia de diabetes duplica el riesgo de ECV.

4. Cardiopatías: la cardiopatía coronaria y la insuficiencia cardíaca duplican el riesgo de ECV. Así mismo la fibrilación auricular aumenta el riesgo de ECV isquémico tromboembólico⁵. Entre la 8va y 9na década de la vida el 30% de los eventos isquémicos están vinculados con las arritmias. La identificación de hipertrofia cardíaca aumenta cerca de 4 veces el riesgo de ECV, también la insuficiencia cardíaca incrementa la posibilidad de sufrir un ECV y si se asocia con fibrilación auricular, los factores de riesgo se potencian hasta 6 veces⁸.

Ataques Isquémicos Transitorios (AIT): Un 25 % de pacientes con ECV han tenido un AIT previo. Aproximadamente un 5% de los pacientes con AIT desarrollan un ECV completo en el primer mes si no se trata.

5. Alcohol: el consumo excesivo de alcohol aumenta el riesgo de ECV y su mecanismo estaría relacionado con el incremento de la presión arterial, además de elevar los triglicéridos, el hematocrito, producir arritmias y activar la agregación plaquetaria⁸.

6. Hipercoagulabilidad: Aumentan el riesgo la deficiencia de proteína S, C, cáncer y embarazo.

7. Dislipidemias: Si bien esta clara la relación entre el colesterol, lipoproteínas y el infarto al miocardio, hay una correlación entre la elevación de lípidos plasmáticos e incidencia de ateromas en vasos precerebrales⁸.

Existen otros factores de riesgo como el consumo de anticonceptivos orales, consumo de drogas, sedentarismo, obesidad.

Determinar los factores de riesgo relacionados con enfermedad cerebrovascular en pacientes que ingresaron al Servicio de Medicina Interna, Hospital "Dr. Luís Alberto Rojas" de Cantaura, Estado Anzoátegui, entre Enero y Diciembre de 2005.

Objetivos específicos

Conocer los tipos de enfermedad cerebrovascular que se presentan en pacientes que ingresan al Servicio de Medicina Interna del Hospital Luís Alberto Rojas de Cantaura entre Enero y Diciembre del 2005.

Determinar edad y género de pacientes que ingresan al Servicio de Medicina Interna con diagnóstico de Enfermedad Cerebrovascular.

Identificar los factores de riesgos de pacientes con Enfermedad Cerebrovascular que ingresan al Servicio de Medicina Interna del Hospital de Cantaura en el lapso establecido.

Conocer el territorio cerebral más afectado según resultado de Tomografía Axial Computarizada Cerebral.

Determinar las secuelas de pacientes que ingresaron al Hospital de Cantaura con Enfermedad Cerebrovascular.

Marco metodológico

Tipo de Investigación: Se realizó un estudio prospectivo debido a que los datos se recolectaron en el momento en que ocurrieron en el período establecido.

El nivel de investigación es descriptivo porque se busca especificar las propiedades importantes de las variables sometidas a análisis.

Diseño de la Investigación: Diseño no experimental de observación transversal, porque el estudio se realizó sin la manipulación deliberada de variables y solo se observaron los fenómenos en su ambiente natural para después analizarlos.

Universo y muestra: El Universo estuvo representado por 68 pacientes que ingresaron al Servicio de Medicina Interna del Hospital Luís Alberto Rojas de Cantaura entre Enero y Diciembre de 2005 con diagnóstico de enfermedad Cerebrovascular. La muestra la constituyó el Universo.

Instrumento de Recolección de Datos: Previo consentimiento de pacientes o familiares se realizó un formulario donde se tomaron los siguientes datos: edad, sexo, factores de riesgo: hipercolesterolemia, tabaquismo, consumo de alcohol, Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, Obesidad, ECV anteriores; así mismo se obtuvieron datos referentes al diagnóstico clínico y Tomográfico de las historias Clínicas.

Se realizó revisión documental y bibliográfica sobre el tema por medio de fuentes tales como: textos, revistas de especialidades, internet, Medline; para las que se utilizaron fichas bibliográficas y archivos.

Técnicas de Recolección de Datos: Se utilizó el formulario anteriormente descrito donde se recogieron los datos necesarios para la realización del presente estudio.

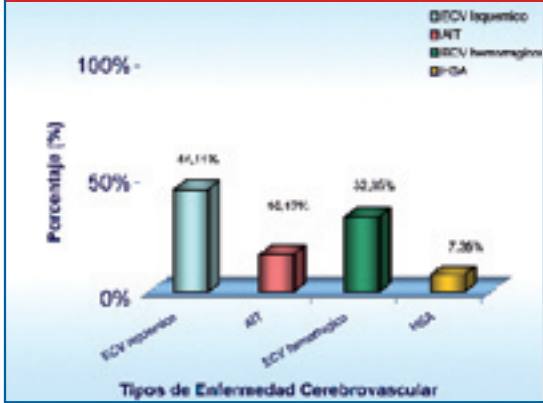
Técnicas de Procesamiento de Datos: Los datos fueron procesados y presentados en forma de tablas y gráficos estadísticos y expresados a través de frecuencias absolutas y relativas.

Cuadro 1: Distribución de frecuencia según tipos de ECV en pacientes que ingresaron al hospital Luis Alberto Rojas, cantaura. Edo Anzoátegui. Enero - agosto 2005

TIPOS DE ECV	FA	%
ECV ISQUEMICO	30	44,11%
AIT	11	16,17%
ECV HEMORRAGICO	22	32,35%
HSA	4	7,35%
TOTAL	68	100%

Fuente: encuesta elaborada por los autores.
FA:frecuencia absoluta FX frecuencia relativa. %:porcentaje

Gráfico 1. Distribución de frecuencia según tipos de ECV en pacientes que ingresaron al hospital Luis Alberto Rojas, cantaura. Edo Anzoátegui. Enero-agosto 2005



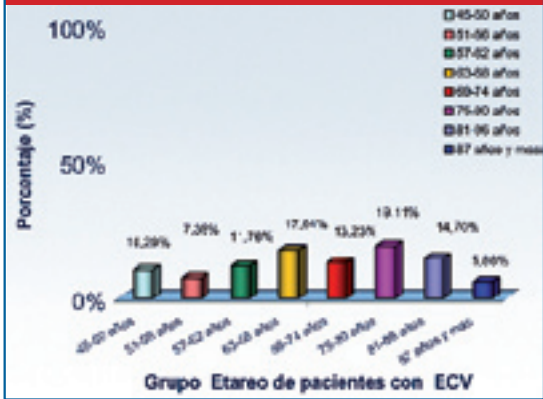
Fuente: cuadro 1

Cuadro 2. Distribución de frecuencia según grupo etareo en pacientes con ECV que ingresaron al hospital Luis Alberto Rojas. Cantaura. Edo Anzoátegui. Enero-agosto 2005

GRUPO ETAREO	FA	%
45- 50 AÑOS	7	10,29%
51-56 AÑOS	5	7,35%
57-62 AÑOS	8	11,76%
63-68 AÑOS	12	17,64%
69-74 AÑOS	9	13,23%
75-80 AÑOS	13	19,11%
81-86 AÑOS	10	14,70%
87 AÑOS Y MAS	4	5,88%
TOTAL	68	100%

Fuente: Encuesta realizada por los autores

Gráfico 2: Distribución de frecuencia según grupo etareo en pacientes con ECV que ingresaron al hospital Luis Alberto Rojas. Cantaura. Edo. Anzoátegui. Enero-agosto 2005

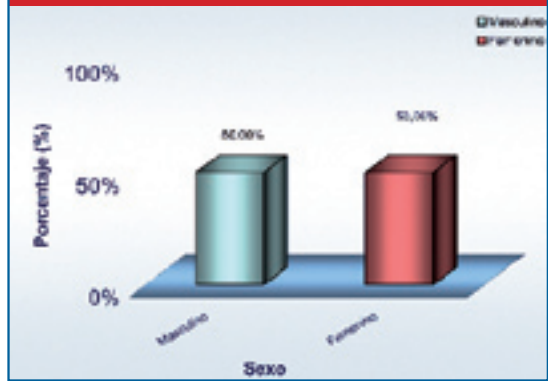


Fuente: cuadro 2

Cuadro 3: Enfermedad cerebrovascular según sexo en pacientes que ingresaron al hospital Luis Alberto Rojas. Cantaura. Estado Anzoátegui. Enero-agosto 2005

SEXO	FA	%
FEMENINO	34	50%
MASCULINO	34	50%
TOTAL	68	100%

Gráfico 3



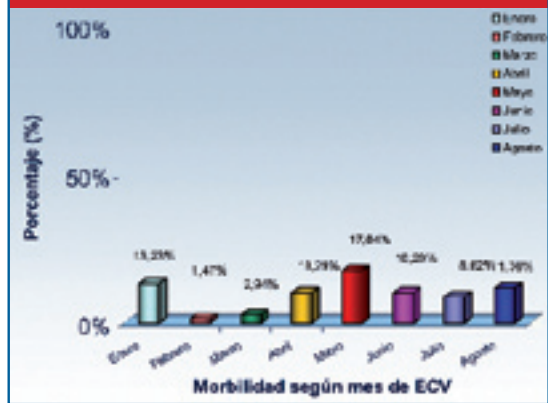
Fuente: cuadro 3

Cuadro 4: Factores de riesgo en pacientes con ecv que ingresaron al hospital Luis Alberto Rojas De Cantaura. Enero-agosto 2005

FACTORES DE RIESGO	FA	%
HTA	51	75
DIABETES	37	54,4
OBESIDAD	26	38,23
TABAQUISMO	32	47,05
SEDENTARISMO	20	29,41
ECV ANTERIOR	19	27,94
HIPERCOLESTEROLEMIA	36	52,94
CARDIOPATÍA	36	52,94
ARRITMIA	28	41,11
ALCOHOL	22	32,35
ANTECEDENTES FLARES	22	32,35

Fuente: encuesta elaborada por los autores

Gráfico 4

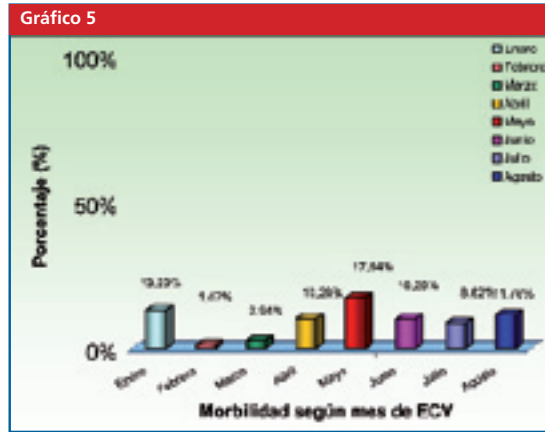


Fuente: cuadro 5

Cuadro 5: morbilidad de ECV según mes del año, en pacientes que acuden al hospital Luis Alberto Rojas. Cantaura. Edo Anzoátegui. Enero- agosto 2005

MORBILIDAD POR MES	FA	%
ENERO	9	13,23
FEBRERO	1	1,47
MARZO	2	2,94
ABRIL	7	10,29
MAYO	12	17,64
JUNIO	7	10,29
JULIO	6	8,82
AGOSTO	8	11,76
SEPTIEMBRE	5	7,35
OCTUBRE	2	2,94
NOVIEMBRE	5	7,35
DICIEMBRE	4	5,88
TOTAL	68	100%

Fuente: Encuesta elaborada por los autores



Fuente: cuadro 5

Cuadro 6: distribución de frecuencia según secuelas en pacientes con ECV que ingresaron al hospital Luis Alberto Rojas De Cantaura. Edo Anzoategui. Enero-agosto 2005

SECUELAS	FA	%
DISARTRIA	35	51,47
AFASIA DE EXPRESION	21	30,88
AFASIA DE COMPRESIÓN	17	25
COMA	12	17,64
HEMIPLEJIA	41	60,29
MONOPARESIA	13	19,11
INCONTINENCIA	22	32,35
CONVULSIONES	19	27,94

Fuente: encuesta realizada por los autores

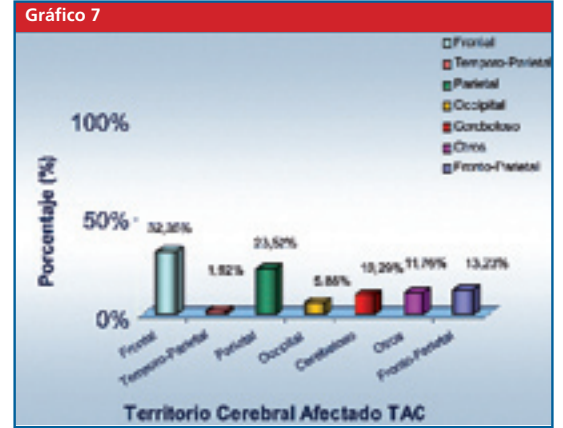


Fuente:cuadro 6

Cuadro 7: Territorio cerebral afectado según resultados de TAC de cráneo en pacientes con ECV que ingresaron al hospital Luis Alberto Rojas De Cantaura. Edo Anzoategui. Enero - agosto 2005

STERRITORIO CEREBRAL AFECTADO/(TAC)	FA	%
FRONTAL	22	32,35
TEMPORAL-PARIETAL	2	2,94
PARIETAL	16	23,52
OCCIPITAL	4	5,88
CEREBELOSO	7	10,29
OTROS	8	11,76
FRONTO-PARIETAL	9	13,23

Fuente: encuesta realizada por la autora



Discusión y análisis

Cuadro y gráfico N° 1: De los 68 casos de Enfermedad Cerebrovascular que ingresaron al Servicio de Medicina del Hospital Luis Alberto Rojas de Cantaura entre Enero - Diciembre de 2005, 41 casos, lo que representa un 60,28% correspondieron a ECV isquémicos, de los cuales 40,11% ECV isquémico instalado y el 16,17% AIT; los 27 casos restantes correspondieron a ECV hemorrágicos con un 39,7% de los cuales el 32,35% fueron hemorragias intraparenquimatosas y 7,35% HSA. Al igual que el estudio publicado en Acta Neurol Colombia 2004 se evidencio predominio de ECV isquémico en un 65,5% y hemorrágico incluyendo HSA en 34,5%; resultados similares se observaron en la investigación realizada en el Hospital de IVSS Juan Montezuma en Trujillo, Venezuela en 2003 donde el ECV isquémico se presentó en el 73% de los casos.

Cuadro y gráfico N° 2: El grupo de edad mas afectado por ECV fue el de los 75-80 años con 19,11%, seguido del grupo 63-68 años con 17,64% y observándose la afectación de grupo mas jóvenes como el 45-50 años con 10,29% (7 casos). En el estudio de Chekasova y et al la mayoría de los ECV se presentaron en el grupo etareo 65-74ª, en el Zuñiga y et al en sujetos con mas de 60 años, en el estudio de Hospital IVSS Juan Montezuma en Trujillo la edad mas afectada fue 71-80 años. La distribución por edades obtenida en nuestro estudio se corresponde con la tendencia observada en otros trabajos los cuales reportan que el número de pacientes con ECV se duplica con cada década que pase después de los 55 años.

Cuadro y gráfico N° 3: No existió predominancia en relación al sexo y a la aparición de ECV en este estudio, lo cual contrasta con los resultado reportado por Zuñiga y et al en 2004 en Colombia al tener un predominio del genero femenino en un 56%, difiriendo de la literatura revisada y de los estudios internacionales de trabajos como el de Cherkasova y et al donde se reporta un predominio de sexo masculino en ECV atribuido al factor hormonal en la mujer, sin embargo el riesgo tiende a igualarse a medida que aumenta la edad y la mujer alcanza la menopausia con la perdida de dicha protección.

Cuadro y gráfico N° 4: Los factores de riesgo mas relacionados con ECV en pacientes que ingresaron al Servicio de Medicina del Hospital Luís Alberto Rojas de Cantaura en el lapso ya descrito fueron: HTA 51 casos (75%), DM tipo II 37 casos (54,4%), hipercolesterolemia y cardiopatía con 36 casos respectivamente (52,94%), seguido de tabaquismo con 32 casos (49,05%), arritmias con 28 (41,11%) casos, obesidad 26 casos (38,23%), alcohol y antecedentes familiares con 22 casos respectivamente (42,30%), sedentarismo 20 casos (29,41%) y ECV anteriores 19 casos (27,94%). La HTA es el factor de riesgo mas importante en ECV y en diferentes estudio se encuentra en 1er lugar con 70% de los casos, las cifras de diabéticos en grupos de estudio varían entre el 4 y 26 % siendo la hiperglicemia causante de la formación de aterosclerosis y daño endotelial, la hipercolesterolemia aumenta el riesgo por ser factor aterogénico y aumentar la resistencia vascular con daño endotelial subyacente, el tabaquismo se ha asociado al depósito de sustancias grasas en las arterias y disminución de la luz, además aumenta los niveles de fibrinógeno y otros factores de coagulación, disminuye los niveles de HDL aumenta la presión arterial, lesiona el endotelio y contribuye a la progresión de aterosclerosis.

En una publicación de Rev Neurol Española la HTA, DM y las arritmias fueron significativamente más prevalentes entre los pacientes con ECV con valores de 500/1000 habitantes para HTA, 195/1000 hab para diabetes mellitus, 110/1000 para arritmias.

Cuadro y gráfico N° 5: De los 11 meses objetos de estudio el mes con mayor morbilidad para ECV fue mayo con 23,07% de los casos, seguido del mes de enero con 17,30%.

Cuadro y gráfico N° 6: Entre las secuelas observadas en pacientes con ECV está hemiplejía con 41 casos, disartria con 35 casos, afasia de expresión 21 casos e incontinencia con 22 casos, convulsiones 19 casos, afasia de comprensión 17 casos monoparesia 13 casos, coma 12 casos. Dichas secuelas categorizan a ECV como la más incapacitante de las enfermedades neurológicas, siendo el objetivo de terapias de rehabilitación según el área cerebral afectada.

Cuadro y gráfico N° 7: En el trabajo realizado en IVSS Dr. Juan Montezuma, Trujillo 1999-2003 el territorio cerebral mas afectado fue el de la Arteria Cerebral Media con 45% del total de los ECV isquémicos y 47% en los ECV hemorrágicos. En nuestro estudio se localizó el territorio cerebral enmarcado en lóbulos cerebrales siendo el territorio frontal el mas afectado en 22 casos, seguido del territorio parietal con 16 casos, significando el hecho de que en algunos paciente la afectación no es exclusiva de un área sino el compromiso de varias áreas como se evidenció en 9 pacientes con compromiso fronto-parietal, área cerebelosa 7 casos y ortos (área para ventricular, cápsula interna, tálamo) con 8 casos.

Conclusiones

1. El tipo de ECV mas frecuentemente observado en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Luís Alberto Rojas de Cantaura en el lapso estudiado fue el ECV isquémico con 41 casos de los 68.
2. El grupo etareo mas afectado fue el correspondiente a los 75-80 años con 13 casos, 63-68 años con 12 casos y el grupo etareo de 45-50 años con valores nada despreciables con 7 casos.
3. No hubo predominancia en relación al sexo de los pacientes con diagnóstico de ECV.
4. Los factores de riesgos mas involucrados son: HTA (51 casos), Diabetes mellitus (37 casos) Hipercolesterolemia (36 casos), tabaquismo (32 casos), menos frecuente de los factores de riesgo fue antecedentes de ECV anteriores (19 casos).
5. Los meses con mayor morbilidad para ECV fueron Mayo con 12 casos, Enero con 9 casos y Agosto con 8 casos.
6. Las secuelas mas predominantes en este estudio fueron: Hemiplejía (41 casos), Disartria (35 casos).
7. El territorio cerebral mas afectado según resultados de la TAC cerebral fueron: área frontal (22 casos), Parietal (16 casos), Fronto-Parietal (9 casos).

Referencias

1. Uribe, C y et al. Fundamentos de Medicina: Neurología. 5ta edición. Corporación para la Investigación Biológica. Medellín, Colombia, 1997.
2. Klaassen, G. Neurología. Dpto Especialidades Facultad de Medicina. Universidad de Concepción. <http://www.EnfermedadCerebrovascular.htm>
3. Farrera V, Rozman, C. Medicina Interna. Edición #14.vol II. Madrid España. Ediciones Hacourt 2002.
4. FILE://A:/ACCIDENTE%VASCULAR.HTM
5. Accidente Cerebrovascular Agudo, capítulo 10
6. Aminoff, M; Greenberg, D; Simón, R. Neurología Clínica. 3era edición. Cap. 10, 1998
7. Adams, V. Principles of Neurology. Ropper sixth Edición, 1997
8. Fernandez, M. Enfermedad Cerebrovascular isquémica. Neurología, pg 45-75
9. Harrison. Principios de Medicina Interna .Edición #15. Vol II. México. Editorial McGrawHill Interamericana. 2002, pg 2713
10. Manual Merck de Diagnóstico y tratamiento .Ediciones Harcourt España 1999.
11. Manual Washington de Terapéutica. 30ma edición. Editorial Lippincott Williams. México 2001
12. Pautas de Evaluación y tratamiento de Enfermedad Cerebrovascular .Sociedad Venezolana de Neurología. III jornadas Nacionales de ECV, junio 2001. File://Asociedad%20Venezolana de Neurología.htm
13. Smith, T. Fisiopatología. Principios básicos de la Enfermedad. 2da Edición. Editorial Panamericana. Buenos Aires Argentina, 1999.
14. Sanabria, A. Clínica Semiológica y Propedéutica. Tomo I. Ediciones Biblioteca. Caracas. 1996
15. Ascardio. Manejo de crisis Hipertensiva. Año 2000. Filial Centro-occidental. Barquisimeto. Venezuela.
16. Mulet, M y et al. Epidemiología descriptiva de los factores de riesgo vascular en Bañeres. Rev Neurol . Vol 29,N-7,pg 0593.199
17. Incidencia de ECV .Hospital IVSS Dr. Juan Montezuma Ginnari, Valera, Estado Trujillo, 1999-2003
18. Cherkasona, L; Díaz, N; Guevara, I. Estudio de los factores de riesgo de Enfermedad Cerebrovascular en Policlínico Docente "Dr Carlos J Finlay". [Http FILE://A:/ESTUDIO%20FACTORES](http://FILE://A:/ESTUDIO%20FACTORES).
19. Gonzalo, Z y et al. Registro de la Enfermedad Cerebrovascular. Frecuencia, tipos y factores de riesgo asociados. Acta Neurol Colomb, 2004;20 (3):119-126
20. Anuario Estadístico y Epidemiológico. MSAS 1996.
21. Fink, J y et al. Casos de Enfermedad Cerebrovascular. Clínicas Médicas de Norteamérica. McGraw Hill Interamericana. Volumen 4/2003,pg 735.

Índices acumulativos de autores

Volumen 1 – 2006

- Alvarez Y; 2006; 1(2): 87-90
 Ambard Merlyn J; 2006; 1(4): 147-152
 Amell Anilsa; 2006; 1(1): 33-37
 Amell de Díaz Anilsa; 2006; 1(4): 153-157
 Antepara Amador Norka; 2006; 1(2): 60-64
 Arenas Mario A.; 2006; 1(2): 54-59
 Arias Nelly; 2006; 1(3): 28-34
 Armas de Hernández María José; 2006; 1(1): 10-17
 Armas de Hernández María José; 2006; 1(1): 27-32
 Armas Padilla María Cristina; 2006; 1(1): 10-17
 Armas Padilla María Cristina; 2006; 1(1): 27-32
- Bermúdez Fernando A; 2006; 1(4): 147-152
 Bermúdez Valmore J; 2006; 1(4): 147-152
 Bermúdez Valmore; 2006; 1(1): 33-37
 Bermúdez-Arias Fernando; 2006; 1(4): 153-157
 Bermúdez-Pirela Valmore; 2006; 1(3): 28-34
 Bermúdez-Pirela Valmore; 2006; 1(4): 153-157
 Bracho Yalil T.; 2006; 1(2): 54-59
 Briceño María; 2006; 1(4): 143-146
 Briceño S Carlos A.; 2006; 1(4): 147-152
- Cabrera de Bravo Mayela; 2006; 1(4): 153-157
 Cabrera Mayela C.; 2006; 1(4): 147-152
 Calderón Rossana; 2006; 1(2): 72-84
 Cano Clímaco; 2006; 1(1): 33-37
 Cano Clímaco; 2006; 1(4): 147-152
 Cano Raquel A; 2006; 1(4): 147-152
 Cano Raquel; 2006; 1(1): 33-37
 Cano-Peñaloza Raquel; 2006; 1(4): 153-157
 Cano-Ponce Clímaco; 2006; 1(3): 28-34
 Cano-Ponce Clímaco; 2006; 1(4): 153-157
 Carvajal A; 2006; 1(2): 87-90
 Castillo C; 2006; 1(2): 87-90
 Castillo Carla; 2006; 1(4): 143-146
 Castillo Diego; 2006; 1(4): 143-146
- Chávez Jennifer; 2006; 1(1): 33-37
 Chironi Gilles; 2006; 1(4): 139-142
 Ciszek Ana C; 2006; 1(4): 147-152
 Ciszek Ana; 2006; 1(1): 33-37
 Contreras Freddy; 2006; 1(1): 33-37
 Contreras Freddy; 2006; 1(4): 153-157
 Coronil Odimar; 2006; 1(4): 143-146
 Craein Damian; 2006; 1(4): 139-142
- De Jesús Jenny Paola; 2006; 1(4): 158-162
 De Jesús Vielma; 2006; 1(3): 40-44
 Duarte Yan Carlos; 2006; 1(2): 72-84
- Elías Chuki; 2006; 1(3): 24-26
 Esteban Enrique Hamilton Berti; 2006; 1(3): 24-26
- Feldstein Carlos A; 2006; 1(1): 19-25
 Francisco Fragachán; 2006; 1(3): 24-26
- González Beatriz; 2006; 1(4): 143-146
 González Hilarión; 2006; 1(4): 163-168
- Hernández-Hernández Rafael; 2006; 1(1): 10-17
 Hernández-Hernández Rafael; 2006; 1(1): 27-32
 Hernández-Hernández Rafael; 2006; 1(3): 8-23
- Inglett George E; 2006; 1(3): 28-34
 Iraima Yelitza; 2006; 1(3): 40-44
 Israili Zafar H; 2006; 1(3): 8-23
- Janette Thomas; 2006; 1(3): 24-26

- Leal de Pirela Nilka; 2006; 1(4): 153-157
Leal Elliuz M; 2006; 1(4): 147-152
Leal-Gonzalez Elliuz; 2006; 1(3): 28-34
Leal-González Elliuz; 2006; 1(4): 153-157
Lemus Miguel A; 2006; 1(4): 147-152
Lemus-Antepaz Miguel; 2006; 1(4): 153-157
Levenson Jaim; 2006; 1(4): 139-142
López – Jaramillo Patricio; 2006; 1(2): 54-59
López N; 2006; 1(2): 87-90
Lyoussi Badiâa; 2006; 1(3): 8-23
- Ramírez Irene; 2006; 1(1): 33-37
Ramírez Irene; 2006; 1(4): 153-157
Reyna Nadia; 2006; 1(1): 33-37
Reyna-Villasmil Nadia; 2006; 1(3): 28-34
Rivera María; 2006; 1(3): 36-39
Rivero Iraima Yelitza; 2006; 1(4): 158-162
Rivero Meza; 2006; 1(3): 40-44
Rojas Elirub de Lourdes; 2006; 1(4): 163-168
- Salomón Benzaquen; 2006; 1(3): 24-26
Sánchez Maribel; 2006; 1(3): 36-39
Seyfi Hamid A; 2006; 1(4): 147-152
Simón Alain; 2006; 1(4): 139-142
Souki Aida J; 2006; 1(4): 147-152
Souki Aida; 2006; 1(1): 33-37
Souki Aida; 2006; 1(3): 28-34
Souki Aida; 2006; 1(4): 153-157
Suárez Gustavo; 2006; 1(1): 33-37
- Vargas María E; 2006; 1(1): 33-37
Velasco Manuel; 2006; 1(1): 33-37
Velasco Manuel; 2006; 1(3): 8-23
Velasco Manuel; 2006; 1(4): 153-157
- Maiorana Carlos; 2006; 1(2): 87-90
Maiorana Carlos; 2006; 1(4): 143-146
Mc Dermott Joseph; 2006; 1(2): 72-84
Medina Mayerlim T; 2006; 1(4): 147-152
Medina Mayerlim; 2006; 1(1): 33-37
Mengual-Moreno Edgardo; 2006; 1(3): 28-34
Mengual-Moreno Edgardo; 2006; 1(4): 153-157
Miriam Pichardo; 2006; 1(3): 24-26
Montoreano R; 2006; 1(2): 87-90
Morr Igor; 2006; 1(2): 66-70
- Núñez Roberto; 2006; 1(3): 36-39
- Pacheco Betsy; 2006; 1(3): 36-39
Paola Jenny; 2006; 1(3): 40-44
Peña Alejandra; 2006; 1(3): 36-39
Pradilla Lina P; 2006; 1(2): 54-59
Puche-Medina Guillermo; 2006; 1(4): 153-157