

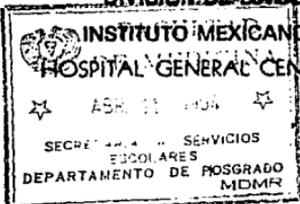
11227
76
2E.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO "LA RAZA"**

★ ABR 21 1994 ★
SECRETARIA DE SERVICIOS
ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO
MDMR

**DETERMINAR LA FRECUENCIA DE RESISTENCIA
A LA INSULINA EN PACIENTES CON
CARDIOPATIA ISQUEMICA DEL TIPO ANGINA
INESTABLE**

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A :

BARBARA RODRIGUEZ REYES



IMSS

México, D. F.

**TESIS CON 1994
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Espejal
1987

CENTRO MEDICO LA RAZA
HOSPITAL GENERAL

Ministerio de Educacion
& Investigacion



hospital de especialidades

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DRA. BARBARA RODRIGUEZ REYES
R3 MEDICINA INTERNA HGCMR

COORDINADOR

DR. ALFONSO NAVA BALDIT 
M.B. MEDICINA INTERNA HGCMR

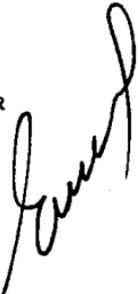
COLABORADORES

DR. JOSE LUIS MATAMOROS TAPIA
M.B. MEDICINA INTERNA HGCMR

DR. MARCO ANTONIO RAMOS CORRALES
J.S. UNIDAD CORONARIA HECMR

DR. RAUL LOPEZ LEDEZMA
SUBJEFE ENSEÑANZA E INV. HECMR

DR. ENRIQUE MARQUEZ SANCHEZ
J.S. MEDICINA INTERNA HGCMR



DR. LEONEL VILLA CABALLERO
PROF. TITULAR MEDICINA INTERNA

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'L. Villa Caballero', written in a cursive style.

DR. EMILIO ESCOBAR PICASSO
J.ENSEÑANZA INVESTIGACION HGCMR

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos por todo su apoyo.

Al Dr. Jose Luis Matamoros Tapia. Por su ayuda incondicional y estímulos de superación recibidos.

Al Dr. Alfonso Nava Baldit. Por su asesoría durante la investigación.

INDICE

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
OBJETIVO GENERAL.....	5
IDENTIFICACION DE VARIABLES.....	6
HIPOTESIS GENERAL.....	8
DISEÑO EXPERIMENTAL.....	9
MATERIAL Y METODOS.....	10
CONSIDERACIONES ETICAS.....	11
RECURSOS Y FACTIBILIDAD.....	14
RESULTADOS.....	15
TABLAS	16
DISCUSION.....*	20
CONCLUSION.....	21
BIBLIOGRAFIA.....	22

INTRODUCCION

Debido a la alta prevalencia de Cardiopatía isquémica asociada a otras alteraciones como son: intolerancia a la glucosa, dislipidemias, obesidad, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, se han realizado múltiples estudios para determinar la relación de causa-efecto entre estas patologías. Sin embargo hasta el momento por estudios realizados se ha llegado a la conclusión de que existe una asociación con las patologías mencionadas, que se ligan entre sí con un patrón común denominado "resistencia a la insulina" y consecuentemente "hiperinsulinemia".

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Desde 1966 Welborn demostró la asociación de hipertensión arterial sistémica (HAS) y hiperinsulinemia secundaria a Resistencia a la insulina (RI), a partir de entonces se relaciona HAS con intolerancia a la glucosa, y por estudios epidemiológicos se a observado un incremento en la morbi-mortalidad de enfermedades de origen cardiovascular en dichos pacientes (1,2,3).

El síndrome de resistencia a la insulina o síndrome X es empleado para mencionar la asociación de: Diabetes Mellitus no insulino dependiente, obesidad, HAS, hiperinsulinemia, dislipidemia y enfermedad cardiovascular aterosclerosa (ECA) donde el patrón común es la RI (1,4,5,6,14).

La HAS rara vez es una condición aislada que a menudo (en más del 80% de las veces) se asocia con irregularidades metabólicas y que la hiperinsulinemia es una característica de la HAS.

Hay evidencias de que el sexo, edad, cantidad y distribución de grasa corporal, tensión arterial y metabolismo de lípidos constituyen una red de funciones interrelacionadas para el desarrollo de resistencia a la insulina (1,4,6,7).

La obesidad juega un papel importante en la HAS y en la anormalidad del metabolismo de la glucosa, hipertrofia de adipocitos ha demostrado alto grado de RI. La hiperinsulinemia no solo es resultado del aumento en la secreción de insulina por las células beta sino también por el deterioro en la depuración de insulina mediada por receptores de células blanco en tejidos periféricos (1,8,9,10).

Uno de los mecanismos involucrados en la fisiopatología de HAS y RI es la sobreactividad del sistema nervioso simpático en presencia de niveles elevados de insulina plasmática, que provocan un incremento en la liberación de catecolaminas, además de un aumento en el contra-transporte de sodio-litio que favorece la reabsorción de sodio a nivel tubular renal(1,3,7,12,13,14).

El estado de RI así como HAS y DMNID son asociados con aterosclerosis acelerada. La insulina incrementa los primeros cambios en el proceso de aterosclerosis: incrementa la proliferación de células de músculo liso vascular, promueve a nivel hepático la elevación en la producción de lipoproteínas de baja densidad (LDL colesterol) y disminuye su eliminación (1,3,7,14). Además incrementa la liberación de factores de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-I) plaquetas y macrófagos (7,15); incrementa el riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica por los mecanismos antes mencionados secundarios a la acción de la insulina, principalmente por estímulo en la proliferación de la capa íntima y media arterial, factores de crecimiento y síntesis anormal de lípidos (3,7,16,17,18).

El incremento de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL triglicéridos) es inducido por hiperglucemia (1,5,6,15,19). En HAS el incremento en los niveles de VLDL y la disminución en las lipoproteínas de alta densidad (HDL colesterol) son comunes. Los niveles de HDL son inversamente relacionados con la actividad de la lipoproteína lipasa a nivel hepático; se ha observado que en la DMNID la actividad de la lipasa hepática se encuentra elevada y su actividad disminuye después de normalizar la glucemia. Existe una relación negativa entre RI y HDL en pacientes hipertensos resistentes a la insulina (1,3,7,14,20).

Actualmente se conocen fármacos con mejores efectos que incrementan la sensibilidad a la insulina, como son los de primera elección: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los calcioantagonistas, que además proporcionan un buen efecto antihipertensivo (21,22,23); el bezafibrato y clofibrato con acción hipoglucemiante e hipolipemiante mejoran también la sensibilidad a la insulina, disminuyendo en ésta forma el proceso de aterosclerosis (7,24).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Cual es la frecuencia de resistencia a la insulina en pacientes con cardiopatía isquémica del tipo angina inestable?

OBJETIVO GENERAL: Determinar la frecuencia de resistencia a la insulina, medida a través del cociente glucosa/insulina en pacientes con angina inestable.

IDENTIFICACION DE VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE: Pacientes con cardiopatía isquémica del tipo angina inestable.

Determinada por desnivel del segmento - S-T mayor o igual a .02mv u onda T invertida y de ramas simétricas (26).

Variable nominal: SI
NO

VARIABLE DEPENDIENTE: Resistencia a la insulina: Determinada por el cociente glucosa/insulina, donde resultados menores de 6 indican presencia de resistencia a la insulina (8).

Variable nominal: SI
NO

VARIABLES DE CONTROL: Hipercolesterolemia: niveles séricos de colesterol mayor de 200mg/dl.

Variable nominal: SI
NO

Hipertrigliceridemia: niveles séricos de triglicéridos mayor de 200mg.

Variable nominal: SI
NO

VARIABLES DE CONTROL: Obesidad: determinada por un exceso de peso mayor de 20% del deseable de acuerdo a las Tablas de Metropolitan Life - Insurance Company.

Variable nominal: SI
NO

Hipertensión arterial sistémica: determinada con tensión arterial mayor de : 140/90.

Variable nominal: SI
NO

Tabaquismo: positivo determinado por el consumo de más de 10 cigarrillos al día.

Variable nominal: SI
NO

Sexo: masculino

Variable nominal: SI
NO

Edad: mayor de 45 años.

Variable nominal: SI
NO

(8,27,28,29)

HIPOTESIS GENERAL

Si la resistencia a la insulina se considera como un factor de riesgo para desencadenar cardiopatía isquémica, entonces los pacientes con angina inestable - presentan resistencia a la insulina.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes que ingresaron a la Unidad Coronaria del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, durante el periodo comprendido de Enero-1993 al mes de Noviembre-1993, se seleccionaron 30 casos con diagnóstico de Angina Inestable con cambios electrocardiográficos: Desnivel del segmento S-T mayor o igual a .02mv u onda T invertida y de ramas simétricas, y con uno o más factores de riesgo para cardiopatía isquémica. Se les tomó una muestra sanguínea en ayunas, previo consentimiento, para determinaciones séricas de glucosa, colesterol y triglicéridos y niveles séricos de insulina por radioinmunoanálisis. Se procedió a determinar la relación glucosa mg/dl / Insulina uU/ml, en la que resultados menores de 6 indicaron la presencia de resistencia a la insulina. Se determinó el peso y la talla del paciente para determinar la presencia de obesidad de acuerdo a las Tablas de Metropolitan Life Insurance Company; y de acuerdo a los niveles séricos de colesterol y triglicéridos la presencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia respectivamente. Los resultados de resistencia a la insulina se compararon con un grupo control de 30 pacientes aparentemente sanos.

ANALISIS ESTADISTICO: Por el tipo de estudio se utilizó frecuencias y porcentajes, con ayuda de tablas y gráficas. y además -- la prueba t de student y suma de rangos de Wilcoxon.

DISEÑO EXPERIMENTAL:

El estudio es prospectivo, transversal, descriptivo y observacional.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes que ingresaron a la Unidad Coronaria del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, durante el periodo comprendido de Enero-1993 al mes de Noviembre-1993, se seleccionaron 30 casos con diagnóstico de Angina Inestable con cambios electrocardiográficos: Desnivel del segmento S-T mayor o igual a .02mv u onda T invertida y de ramas simétricas, y con uno o más factores de riesgo para cardiopatía isquémica. Se les tomó una muestra sanguínea en ayunas, previo consentimiento, para determinaciones séricas de glucosa, colesterol y triglicéridos y niveles séricos de insulina por radioinmunoanálisis. Se procedió a determinar la relación glucosa mg/dl / Insulina uU/ml , en la que resultados menores de 6 indicaron la presencia de resistencia a la insulina. Se determinó el peso y la talla del paciente para determinar la presencia de obesidad de acuerdo a las Tablas de Metropolitan Life Insurance Company; y de acuerdo a los niveles séricos de colesterol y triglicéridos la presencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia respectivamente, Los resultados de resistencia a la insulina se compararon con un grupo control de 30 pacientes aparentemente sanos.

ANALISIS ESTADISTICO: Por el tipo de estudio se utilizó frecuencias y porcentajes , con ayuda de tablas y gráficas. Y además -- la prueba t de student y suma de rangos de Wilcoxon.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1.- Diagnóstico de angina inestable con cambios electrocardiográficos: desnivel del segmento S-T mayor o igual a .02mv u on da T invertida y de ramas simétricas.
- 2.- Mayores de 45 años
- 3.- Sexo: masculino o femenino
- 4.- Con uno o más factores de riesgo para cardiopatía isquémica: Obesidad: exceso de peso mayor del 20% del deseable, hipercolesterolemia: niveles séricos de colesterol mayor de 200mg/dl hipertrigliceridemia: niveles séricos de triglicéridos mayor de 200mg, hipertensión arterial sistémica: tensión arterial mayor de 140/90, tabaquismo positivo: consumo de más de 10 cigarrillos al día.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- 1.- Infarto al miocardio
- 2.- Angina estable
- 3.- Angina inestable sin cambios electrocardiográficos
- 4.- Diabetes Mellitus
- 5.- Enfermedad vascular cerebral
- 6.- Insulinoma
- 7.- Ingesta de hormonas esteroideas
- 8.- Síndrome de Cushing
- 9.- No aceptación del paciente

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1.- Infarto Agudo al miocardio
- 2.- Diabetes Mellitus
- 3.- Enfermedad vascular cerebral
- 4.- Angina inestable con cambios electrocardiográficos en evento agudo
- 5.- No aceptación del paciente.

CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio de investigación se apega a las normas éticas internacionales aprobadas en la Declaración de Helsinski, Tokio y la más reciente de Hong Kong de 1990. Se ajusta a la Ley General de Salud de la República Mexicana.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD

- 1.- Tener acceso a los archivos de la Unidad Coronaria del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza.
- 2.- Expedientes clínicos de la Unidad Coronaria del HECMR.
- 3.- Reactivos para determinar niveles séricos de insulina por Radioinmunoanálisis en el Departamento de Medicina Nuclear.
- 4.- Reactivos para determinar niveles séricos de glucosa, colesterol y triglicéridos en el laboratorio del HGCMR.
- 5.- Recolectar los datos durante el mes de Diciembre-1993.
- 6.- Presentar los datos de resultados en el mes de Febrero-1994 , en la División de Educación e Investigación Médica del Hospital General Centro Médico La Raza.

RESULTADOS

De los 30 casos seleccionados inicialmente, 15 pacientes cumplieron los criterios de inclusión; 10 pacientes fueron excluidos por Diabetes Mellitus Tipo II, 1 paciente por Infarto al miocardio y 4 pacientes por no aceptación. De los 15 casos restantes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron 9 hombres y 6 mujeres con un rango de edad de 47 a 71 años, y una media de 60 años, (Tabla 1).

Dentro de los factores de riesgo para angina inestable encontrados en nuestro estudio, observamos un predominio en el sexo masculino con una relación de 1.5 con respecto a las mujeres. El tabaquismo con mayor frecuencia en hombres $n=9$ con un 60% y mujeres $n=2$ en un 13%. La obesidad estuvo presente en todos los pacientes $n=15$ en un 100%. La Hipertensión arterial y la hipercolesterolemia en el sexo masculino $n=8$ 53% y $n=7$ 46% respectivamente y mujeres $n=5$ en un 33% en cada variable. Observamos hipertrigliceridemia con predominio en el sexo masculino $n=6$ 40% y mujeres $n=2$ 13%, (Tabla 2).

Encontramos resistencia a la insulina en $n=8$ hombres 53%, en mujeres $n=5$ con un 33%. Observando un predominio en el sexo masculino con una relación de 1.6 con respecto a las mujeres, (Tabla 3). Observamos predominio de resistencia a la insulina en pacientes con HAS $n=13$ en un 87% y sin RI en $n=2$ pacientes en un 13% en ausencia de HAS, (Tabla 4).

Del análisis comparativo del grupo de pacientes con angina inestable asociada a RI con el grupo control de pacientes sanos, se obtuvo p muy significativa determinada con una $p=0.0013$ y $p=0.0014$ de acuerdo a la prueba t de student y rango de Wilcoxon respectivamente.

Tabla I. Características Generales de los pacientes con Angina Inestable que cumplieron los criterios de inclusión.

No. Pacientes	Edad	Sexo	Obesidad	Tabaq.	HAS	HC	HT	RI
1	52	F	SI	NO	SI	SI	SI	SI
2	70	M	SI	SI	NO	SI	NO	NO
3	52	M	SI	SI	SI	NO	NO	SI
4	62	F	SI	SI	NO	NO	NO	NO
5	47	F	SI	NO	SI	SI	SI	SI
6	65	M	SI	SI	SI	SI	SI	SI
7	57	M	SI	SI	SI	SI	SI	SI
8	59	M	SI	SI	SI	SI	SI	SI
9	67	M	SI	SI	SI	SI	NO	SI
10	71	F	SI	NO	SI	SI	NO	SI
11	54	F	SI	SI	SI	SI	SI	SI
12	68	M	SI	SI	SI	NO	NO	SI
13	65	F	SI	NO	SI	SI	NO	SI
14	67	M	SI	SI	SI	SI	NO	SI
15	58	M	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Tabaq.=tabaquismo

HAS=Hipertensión arterial sistémica

HC= Hipercolesterolemia

Ht= hipertrigliceridemia

RI= Resistencia a la insulina.

Tabla 2. Factores de Riesgo para Angina Inestable

Variables	H		M	
	No.	%	No.	%
Sexo	9	60	6	40
Edad	9	60	6	40
Tabaq.	9	60	2	13
Obesid.	9	60	6	40
HAS	8	53	5	33
HC	7	46	5	33
HT	6	40	2	13

H=Hombres

M= Mujeres

Tabaq= tabaquismo

Obesid= obesidad

HAS= Hipertensión arterial sistémica

HC= Hipercolesterolemia

HT= Hipertrigliceridemia

Tabla 3. Pacientes con angina inestable y resistencia a la insulina .

Variable	H		M		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Anormal	8	53	5	33	13	86
Normal	1	7	1	7	2	14
Total	9	60	6	40	15	100

RI= Resistencia a la insulina

Anormal= RI

Normal= Sin RI

Tabla 4. Pacientes con angina inestable, HAS y Resistencia a la insulina.

Variables	RI		Sin RI		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
HAS	13	87			13	87
Sin HAS			2	13	2	13
Total	13	87	2	13	15	100

RI= Resistencia a la insulina

HAS= Hipertensión arterial sistémica

DISCUSION

De acuerdo a los resultados obtenidos, es parente el predominio de factores de riesgo para cardiopatía isquémica en éste caso angina inestable en el sexo masculino; como se puede observar en tabaquismo, HAS, e hipercolesterolemia y no así en obesidad e hipertrigliceridemia; sin embargo todos éstos factores están estrechamente relacionados para dar como resultado resistencia a la insulina. Destaca la presencia de resistencia a la insulina en todos los pacientes con HAS y angina inestable, con un predominio en el sexo masculino. No observamos una relación directa en cuanto a la presencia de obesidad y resistencia a la insulina, ya que a pesar de que el 100% de los pacientes cursó con éste factor de riesgo no todos presentaron RI, lo mismo podemos mencionar con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

CONCLUSION

Existen numerosos estudio que incluyen a los factores de riesgo para cardiopatía isquémica en relación a la presencia de RI. Además de mencionar que existe una predisposición genética, los factores de riesgo pueden ser los responsables directos para presentar RI.

Ferranini menciona que todas las alteraciones hemodinámicas y metabólicas de HAS se relacionan entre sí; Y encontró en uno de sus estudios que pacientes con HAS pura presentaban elevaciones de las concentraciones de glucosa, insulina y triglicéridos además de niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol). Así la HAS pura presenta intolerancia a la glucosa hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y disminuyen los niveles de HDL colesterol. Estos resultados se han confirmado en diferentes estudios. La hiperinsulinemia no es única de HAS, también se le ha encontrado presente en obesidad, intolerancia a la glucosa e hipertrigliceridemia.

En estudios previos se reporta que la hiperinsulinemia se -- asocia con un aumento en el riesgo de enfermedad vascular aterosclerosa secundaria a la acción de la insulina, principalmente por estímulo en la proliferación de la capa íntima y media arterial, factores de crecimiento y síntesis anormal de lípidos.

Nosotros encontramos en nuestro estudio un porcentaje muy elevado de RI en pacientes con angina inestable, así como una -- frecuencia muy alta. Y dentro de los factores de riesgo una relación directa de HAS asociada a RI , con ésto confirmamos que -- todos los pacientes con HAS cursan con RI. Además de un predominio muy importante del resto de factores de riesgo y RI.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- De Fronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14:173-194
- 2.- Ferranini E. et al. Insulin resistance in essential hypertension, metabolic disorders and insulin resistance. *Am Heart J*. 1991;121:1274-82.
- 3.- Flack JM, Sowers JR. Epidemiologic and clinical aspects of insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am J Med*. 1991;91 : suppl 1A: 11S-21S.
- 4.- Ferranini E, Natali A. Essential hypertension, metabolic disorders, and insulin resistance. *Am Heart J*. 1992;121:1525-1532.
- 5.- Moller DE, Flier JS. Insulin Resistance mechanisms, syndromes and implications. *N Engl J Med*. 1991;325:938-947.
- 6.- Norman M. The Deadly Quartet. Upper-Body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989;149:1514-1520.
- 7.- Karam JH. Type II diabetes and syndrome X: Pathogenesis and glycemc management. *Endocrin Metab Clin North Am*. 1992;21 : 329-350.
- 8.- Caro JF. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrin Metab*. 1991;73:691-695.
- 9.- De Fronzo RA. Lilly Lecture 1987. The Triumvirate: B cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* - 1988;37:667-687.
- 10.- Kindmark SE, Berggren PO. Mechanisms involved in the regulation of the insulin secretory process. *J Intern Med*. 1991;229 suppl 2: 9-22.

- 11.- Daly PA, Lansberg L. Hypertension in obesity and NIDDM. Role of insulin and sympathetic nervous system. Diabetes Care.1991; 14:240-248.
- 12.- Ferranini E. Buzzigoli G. Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med. 1987;317:350-57.
- 13.- Gans ROB, Donker AJM. Insulin and blood pressure regulation. J Intern Med . 1991;229, suppl 2:49-64.
- 14.- Reaven GM. Banting lecture 1988:Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-1607.
- 15.- Sowers JR. Insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipidemia , hypertension, and acelerated atherosclerosis. J Clin Pharma - col. 1992;32:529-35.
- 16.- Fuster V. Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The Pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med. 1992; 326:242-50.
- 17.- Stout RW. Insulin and atheroma 20-yr perspective.Diabetes Care. 1990;13:631-54.
- 18.- Ware JA. Heistad DD. Platelet-Endothelium Interactions. N -- Engl J Med.1993;328:628-35.
- 19.- Reaven GM. Non-Insulin/Dependent Diabetes Mellitus, abnormal lipoprotein metabolism and atherosclerosis. Metab Clin Exp . 1987;36: 1-8 suppl 1.
- 20.- Nolte MS. Insulin therapy in insulin-dependent (Type I). Diabetes Mellitus. Endocrin Metab Clin North Am. 1992;21:281-312
- 21.- Berne C. Metabolic effects of ACE Inhibitors. J Intern Med. 1991;229 suppl 2:119-125.
- 22.- Arauz-Pacheco C, Raskin P. Management of hypertension in Diabetes. Endocrin Metab Clin North Am. 1992;21:371-394.

- 23.- Samuelsson THO, Lindholm L. Effects of antihypertensive therapy on glucosa tolerance focus on calcium antagonists. J Intern Med. 1991;229 suppl 2:101-111.
- 24.- Dunn FL Management of Hyperlipidemia in Diabetes Mellitus. Endocrin Metab Clin North Am. 1992;21:395-414.
- 25.- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor; Direct role in obesity-linked insulin resistance. Science. 1993;259:87-90.
- 26.- Braunwald E. Unestable Angina. Circulation. 1989;80:410-14.
- 27.- Assman G., Gotto J., and Paoletti R., et al. The hypertriglyceridemia risk and management. The Am J of Cardiol. 1991;68: 1A-30A.
- 28.- Jeffrey M., et al. Detection and evaluation of dyslipoproteinemia. Endocrin Metab Clin North Am. 1990;19:311-320.
- 29.- Kannel W., Neaton J., Wentnorth D. et al. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screend for the MRFIT. Am Heart J . 1986;112:825-835.