La diabetes mellitus tipo 2 como enfermedad cardiovascular

Arturo Corbatón Anchuelo, Rafael Cuervo Pinto y Manuel Serrano Ríos

Servicio de Medicina Interna II. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid. España.

La diabetes mellitus (DM) y en particular el tipo 2, que representa alrededor del 90% del total, es un problema de salud pública de gran dimensión, tanto por su elevada y cada vez mayor prevalencia, como por sus consecuencias cardiovasculares. El proceso aterosclerótico se acelera en la hiperglucemia y la insulinorresistencia (IR). La obesidad predispone a la DM2, la HTA, la dislipidemia y la ateromatosis y se asocia con IR y respuestas proinflamatorias que conducen a intolerancia hidrocarbonada (IH) y a un perfil aterogénico. La disfunción endotelial y las moléculas de adhesión han sido factores desconocidos hasta hace pocos años, y que parecen desempeñar un papel significativo en el binomio hiperglucemia/aterosclerosis. La incidencia de insuficiencia cardiaca es mayor en la hiperglucemia/DM, tanto por lesión coronaria como por miocardiopatía. En la actualidad, existen múltiples fármacos cuyas dianas son la aterosclerosis y/o la hiperglucemia, manifestaciones que pueden ser iniciales o tardías, respectivamente, en la evolución de la DM tipo 2; la morbimortalidad se ha reducido significativamente en los últimos decenios.

Palabras clave: *Diabetes mellitus tipo 2. Obesidad abdominal. Dislipidemia aterogénica. Sintetasa del óxido nítrico. Moléculas de adhesión.*

Type-2 Diabetes Mellitus as a Cardiovascular Disease

Diabetes mellitus, and in particular type-2 diabetes mellitus, which accounts for around 90% of cases, is a major public health problem, as much because of its high and increasing prevalence, as because of its cardiovascular implications. Atherosclerotic processes are accelerated by hyperglycemia and insulin resistance. Obesity is a predisposing factor for type-2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and atheromatosis, and is associated with insulin resistance and proinflammatory responses that result in carbohydrate intolerance and an atherogenic profile. Endothelial dysfunction and cell adhesion molecules have only been recognized as risk factors in the last few years. Moreover, they appear to play an important role in the conjunction of hyperglycemia and atherosclerosis. The incidence of heart disease is greater in patients with hyperglycemia and diabetes mellitus, due to both coronary disease and cardiomyopathy. At present, there are numerous drugs that target atherosclerosis or hyperglycemia, which can be early or late manifestations, respectively, in the natural history of type-2 diabetes mellitus. Consequently, morbidity and mortality have declined significantly in recent decades.

Key words: *Type-2 diabetes mellitus. Visceral obesity. Atherogenic dyslipidemia. Nitric oxide synthase. Adhesion molecules.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de obesidad abdominal y diabetes mellitus (DM) crece de forma imparable en todo el mundo, tanto en países occidentales como en los del tercer mundo[1]. Se estima que para el año 2010 el número total de diabéticos en el mundo sobrepasará los 200 millones y en el año 2025 serán más de 300 millones[2]. Múltiples estudios han corroborado que las enfermedades macrovascular, coronaria (EC), cerebrovascular (ECV) y vascular periférica (EVP) son significativamente más frecuentes en el diabético[3]. Así, cerca de las dos terceras partes de los fallecimientos en diabéticos se deben a infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardiaca congestiva y/o accidente cerebrovascular (ACV). La mortalidad por EC en la DM tipo 2 no ha disminuido de forma significativa en los últimos años, como sí lo ha hecho en los individuos no diabéticos[4]. Asimismo, la mortalidad por EC ajustada por edad en mujeres diabéticas se ha incrementado, y ha llegado a superar en un 50% la de los varones diabéticos[5]. La DM es causa mayor de mortalidad general bien establecida. En Estados Unidos ocupa el sexto lugar entre las causas de muerte en personas mayores de 65 años y se ha estimado que causa 1.047 muertes por cada 100.000 sujetos diagnosticados de DM, además de ser un factor coadyuvante en otras 90.000 muertes más[6]. Por otra parte, la DM incrementa el riesgo de incapacidad, baja laboral y desempleo e incrementa el gasto médico per cápita de 2 a 5 veces respecto a los sujetos sanos[6].

La prevalencia de DM según el National Health Interview Survey en la población mayor de 65 años entre los años 1986 y 1988 fue del 9,6%[7], subgrupo de

Correspondencia: Dr. M. Serrano Ríos.
Servicio de Medicina Interna II. Hospital Clínico San Carlos.
Universidad Complutense de Madrid.
Prof. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: mserrano.hcsc@salud.madrid.org

ABREVIATURAS

ACVA: accidente cerebrovascular agudo.
ARA2: bloqueantes de los receptores de angiotensina I (bloqueantes de la angiotensina II).
DIGAMI: Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction.
DM: diabetes mellitus.
EC: enfermedad coronaria.
ECV: enfermedad cerebrovascular.
EVP: enfermedad vascular periférica.
HbA_{1c}: hemoglobina glicada.
HTA: hipertensión arterial.
IAM: infarto agudo de miocardio.
IC: insuficiencia cardiaca.
IH: intolerancia hidrocarbonada.
IFN-γ: interferón γ.
IL: interleucina.
SM: síndrome metabólico.
PCR: proteína C reactiva.
Tgs: triglicéridos.
TNF-α: factor de necrosis tumoral α.
UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.
WHO: World Health Organization.

edad que representa el 43% de los diagnosticados. También es significativo el incremento en los menores de 20 años, grupo que representa hasta el 15% de los nuevos diagnósticos[8]. En Estados Unidos, alrededor de 18 millones de sujetos (el 6,3% de la población) tienen DM tipo 1 o 2, incluidos 5 millones con DM tipo 2 no diagnosticada. Otros 20 millones (el 21,1% de la población mayor de 20 años de edad) presenta prediabetes, con la consiguiente mayor probabilidad de desarrollar DM establecida y/o complicaciones cardiovasculares. En total, en Estados Unidos hay alrededor de 38 millones de diabéticos y prediabéticos, lo que representa un incremento de 5 veces respecto a la prevalencia en los últimos 35 años, en paralelo con la epidemia de obesidad[9]. La tasa de diagnósticos de DM en los subgrupos de 65 a 74 años y en los mayores de 75 años se ha multiplicado por un factor de 2,5 o más en los últimos 30 años. En cualquier caso, es predecible un incremento todavía mayor, paralelo al envejecimiento de la población general. De mayor trascendencia aún es la preocupante escalada del número de diabéticos no diagnosticados y de los individuos con intolerancia a hidratos de carbono (IH), si se atiende a los datos del estudio NHANES II (Second National Health and Nutrition Examination Survey-II) obtenidos tras el cribado mediante un test de sobrecarga oral de glucosa (SOG, con 75 g de glucosa) con resultados que revelaron una prevalencia de DM no diagnosticada del 9,3% entre los 65 y 74 años, prácticamente idéntica a la de casos diagnosticados, y del 22,7% de IH.

Los pacientes diabéticos tienen, en general, mayor incidencia de enfermedad coronaria aterosclerótica. Además, los vasos muestran mayores grados de afectación, con lesiones de mayor severidad y extensión[10,11]. El estudio WHO[12], sobre prevalencia de enfermedad aterosclerótica de grandes vasos en diabéticos y realizado en 14 centros europeos de referencia, encontró diferencias entre centros, que fueron mayores en los centros del este europeo en correlación con la prevalencia de enfermedad cardiovascular en la población general. Asimismo, se observó una prevalencia similar entre varones y mujeres, con una tendencia hacia un mayor número de mujeres afectadas en centros con elevada presencia global de enfermedad aterosclerótica. También se halló que la enfermedad coronaria es más prevalente en mujeres, mientras que la enfermedad vascular periférica predomina en varones.

Las consecuencias de la DM son con demasiada frecuencia devastadoras, debido conjuntamente a sus complicaciones cardiovasculares, renales, oculares y neurológicas, con un oscuro pronóstico vital para muchos de estos pacientes. Abundan los datos fiables (clínico-epidemiológicos) que acreditan que la DM es factor de riesgo independiente para aterosclerosis en cualquiera de sus manifestaciones (Framingham[13]). Así, en la DM tipo 2, el estudio UKPDS detectó un importante y nada despreciable porcentaje de complicaciones desarrolladas ya en el momento del diagnóstico[14]. Una de las amenazas latentes en la historia natural de la DM tipo 2 es que la enfermedad macrovascular comienza antes del diagnóstico de la hiperglucemia, en claro contraste con la enfermedad microvascular, que depende directamente del control glucídico.

Por eso, el pronóstico de los sujetos con DM tipo 2 depende en gran medida del desarrollo de coronariopatía. Así, en un estudio prospectivo sobre 1.059 sujetos con DM tipo 2, el riesgo de presentar un infarto agudo de miocardio (IAM) entre aquellos sin coronariopatía previa resultó similar al de los individuos no diabéticos que ya habían presentado un evento coronario[15]. Por tanto, los diabéticos deben ser tratados tan agresivamente como los sujetos no diabéticos que ya han presentado un IAM, aunque los datos de este estudio retrospectivo finlandés no han sido confirmados por otros estudios.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y DIABETES MELLITUS

Aterogénesis en la diabetes mellitus

El proceso aterosclerótico se acelera en la DM, la insulinorresistencia (IR) y el síndrome metabólico

(SM). Los mecanismos tóxicos que favorecen la aterosclerosis se recogen en la tabla 1.

En estudios epidemiológicos se ha demostrado que hay una correlación entre las concentraciones plasmáticas de insulina y la enfermedad coronaria en población no diabética[16,17]. Sin embargo, en otros estudios no se ha conseguido corroborar en sujetos con IH o DM, como es el caso de los indios Pima[18]. Se ha postulado[19] que la acción vasodilatadora de la insulina estaría con frecuencia alterada en presencia de IR (p. ej., en la obesidad[20] y la DM tipo 2); en estas situaciones, el reclutamiento de capilares por la insulina en tejidos diana típicos (músculo esquelético) estaría disminuido. La insulina tiene diferentes efectos sobre la vasculatura. Estimula la actividad de la enzima sintetasa de óxido nítrico del endotelio (eNOS) y la acción vasodilatadora dependiente del endotelio[21]. En teoría, la alteración de este último mecanismo, tanto por deficiencia de insulina como ocurre en la DM tipo 1 como por RI como ocurre en la DM tipo 2, contribuiría a la disfunción vasomotora endotelial y abocaría a hipertensión arterial (HTA) y la aterogénesis. Otros efectos de la insulina sobre el árbol vascular son: proliferación de la musculatura vascular lisa (in vitro)[22], producción de PAI-1 en el hígado[23], cambios en la resistencia vascular periférica mediados por neurotransmisores periféricos y centrales[24], incremento del 10 al 15% en el volumen cardiaco de eyección, liberación de catecolaminas y ahorro de Na^+ y agua por el túbulo renal, a través de la Na^+-K^+-ATP-asa.

TABLA 1. **Los mecanismos tóxicos de la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2**

	«A-FLIGHT» toxicidades
A	Hiperamilinemia/Toxicidad por amiloide
	Angiotensina II
	Glucación acelerada/productos de fructosilación
	Envejecimiento (del inglés *aging*)
	Angiogénesis (inducción de estrés reductor)
	Arteriogénesis (hiperfunción PAI-1)
	Aterosclerosis-ateroscleropatía
F	Toxicidad por ácidos grasos libres (del inglés, *free fatty acid*)
L	Lipotoxicidad
I	Toxicidad por insulina (hiperinsulinemia/hiperproinsulinemia)
	Toxicidad inflamatoria
G	Glucotoxicidad y su estrés reductor
	Sorbitol
	Seudohipoxia (incremento NADH/NAD)
H	Toxicidad por hipertensión arterial
	Toxicidad por homocisteína-t
T	Toxicidad por triglicéridos

Modificada de Hayden MR et al[55].

Inflamación y aterosclerosis

La elevación de las concentraciones circulantes de marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina (IL) 6, la IL-1, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), el interferón gamma (IFN-γ) o el amiloide sérico A, es muy frecuente en los síndromes coronarios agudos (SCA) y su elevación anuncia tanto un pronóstico adverso tras el SCA a corto plazo[25-27] como necrosis miocárdica, extenso daño isquemia-reperfusión y aterosclerosis coronaria severa[28].

Estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado un aumento del riesgo vascular asociado con un incremento de las concentraciones basales de citocinas: IL-6 y TNF-α[29-32], moléculas de adhesión celular como la ICAM-1, la P-selectina y la E-selectina[33,34] y reactantes de fase aguda (PCR, amiloide sérico A y fibrinógeno)[35]. El TNF-α disminuye la síntesis de colágeno y aumenta la actividad in vitro de las metaloproteinasas de la matriz[36], lo que favorece la rotura de la placa aterosclerótica[37]. Por otro lado, se ha comprobado que la acumulación de ésteres de colesterol en los macrófagos expuestos a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se asocia con un incremento en la síntesis y liberación de TNF-α[38], y que las lesiones ateroscleróticas humanas contienen en su interior ARNm de TNF-α[39,40]. La IL-6 desencadena mecanismos de tipo metabólico, endoteliales y procoagulantes[41,42], y su incremento es un factor predictor de morbimortalidad cardiovascular[43].

FACTORES TRADICIONALES

Hiperglucemia

Múltiples estudios han demostrado que la hiperglucemia está claramente relacionada con el riesgo de enfermedad macrovascular y complicaciones cardiovasculares. Recientemente se ha demostrado el efecto beneficioso del control glucémico estricto sobre la vasculatura en los estudios UKPDS[44]. En el UKPDS 33 se encontró una reducción de los eventos microvasculares (incluida la fotocoagulación) del 25% tras 10 años de tratamiento cuando el control glucémico consigue una hemoglobina glicada (HbA_{1c}) del 7%. El riesgo de IAM también podría ser menor (16%; p = 0,052). Aunque el control glucémico intensivo no tuvo impacto significativo sobre los puntos finales cardiovasculares en el diabético tipo 2 en el estudio UKPDS[45], sí mejoró las complicaciones microvasculares. Estos resultados condujeron a la American Diabetes Association (ADA) a establecer el 7% como valor de buen control glucémico. También en el estudio Kumamoto[46] se demostró que el control glucémico estricto, hasta cifras de HbA_{1c} media del 7,1%, es eficaz tanto en la prevención primaria como secundaria de la

retinopatía y la nefropatía. Asimismo, apuntó una tendencia hacia la reducción de eventos macrovasculares. Respecto a la insuficiencia cardiaca (IC), Suskin et al[47] encontraron un incremento del riesgo de desarrollar IC del 8% con un aumento del 1% de la HbA_{1c}. También en un reciente estudio realizado en sujetos sin historia de DM e IC, los valores de glucosa basal y tras la sobrecarga oral de glucosa (SOG) se correlacionaron con disfunción ventricular izquierda diastólica[48].

Además, el importante estudio Steno-2[49], basado en la práctica clínica real, demostró claramente el beneficio de un tratamiento intensivo de los sujetos con DM tipo 2 frente a un tratamiento conservador. Tras una media de 3,8 años, el grupo asignado a tratamiento intensivo tuvo una menor progresión a nefropatía, retinopatía, neuropatía autonómica y enfermedad vascular periférica. Sin embargo, los valores de glucemia basal menores de 70 mg/dl (3,9 mmol/l) tampoco son beneficiosos. Así, la hipoglucemia no sólo es potencialmente perjudicial para el sistema nervioso central (SNC), sino también sobre la mortalidad cardiovascular, quizás al alterar la actividad cardiaca y favorecer los procesos trombóticos. En resumen, aún no se ha resuelto hasta qué punto se deben reducir los valores de glucemia.

De gran interés es el estudio DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction), el primero en evaluar sistemáticamente el efecto del control intensivo de la glucemia del diabético en el seno de un IAM[50]. Los resultados fueron concluyentes, ya que se observó una reducción del riesgo absoluto de mortalidad en un 11% en los sujetos con IAM en los que se realizó un control glucémico intensivo con infusión de insulina en las primeras 24 horas, y posteriormente tratados con insulina subcutánea. Un hallazgo fundamental de este estudio fue que el valor de glucemia en el momento del ingreso se correlacionó con la mortalidad.

Hipertensión arterial en la diabetes mellitus

La etiología/patogenia de la HTA en la DM[51-54] es multifactorial, pero de algún modo diferente en la DM tipo 1 y tipo 2. La mayoría de los casos de HTA en la DM tipo 2 es del denominado de tipo «esencial», mientras que los casos originados por etiologías específicas (secundarias) son menos comunes. Evidentemente, en la DM tipo 2, con mucha frecuencia el origen de la HTA es renal. La incidencia de nefropatía diabética no ha diferido mucho entre ambos tipos de diabetes en algunos estudios (20-30% para el tipo 2 y 30-40% para el tipo 1)[55]. Sin embargo, en individuos afroamericanos también esa incidencia es mayor que en caucasianos americanos en Estados Unidos. No obstante, la historia natural de nefropatía diabética está aún menos caracterizada en la DM tipo 2 que en la DM tipo 1. La hiperfiltración glomerular, típica de estadios muy tempranos de enfermedad renal en la DM tipo 1, puede también encontrarse en ciertos diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico, y dicho trastorno puede ser igualmente revertido con control glucémico. Más significativo resulta que la presencia de microalbuminuria, según confirmaron múltiples estudios clínico-epidemiológicos, tenga valor predictivo positivo de progresión a nefropatía diabética en diversos grupos étnicos (caucasianos, japoneses, americanos nativos y sobre todo indios Pima y Naurús), que presentan especial propensión a presentar DM tipo 2 y enfermedad renal diabética.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la hipótesis más actual pero debatida postula que, en ausencia de disfunción renal, la insulinorresistencia (IR) y/o hiperinsulinemia compensadora serían los factores comunes de ambas condiciones. Ferrannini et al[56,57] fueron los primeros en demostrar, mediante la medida precisa de la sensibilidad a la insulina (*clamp* euglicémico hiperinsulinémico) en sujetos normoglucémicos no obesos con HTA esencial, una inequívoca resistencia a la insulina mediada por un aumento de glucosa o IR, lo que posteriormente fue corroborado[58]. El estudio EGIR (Grupo Europeo para el Estudio de la IR)[59], en el que se utilizó una extensa base de datos obtenidos en estudios (n = 422) de *clamp* por varios centros de Europa, demostró la relación entre la presión arterial sistólica y diastólica y la sensibilidad a la insulina, tanto en el análisis univariable como multivariante (en el que se incluyeron, entre otros factores, la edad, el sexo y el índice de masa corporal [IMC]). Sin embargo, otros datos cuestionan la relación causa-efecto entre IR/hiperinsulinemia y DM tipo 2 y HTA, tales como la ausencia habitual de HTA en síndromes genéticos con IR extrema, en el síndrome de ovario poliquístico o, más aún, la baja prevalencia de HTA en la situación patológica característica de tumores funcionantes de los islotes de Langerhans («insulinomas»). Además, ciertos datos epidemiológicas disponibles de diversos grupos étnicos de Mauritania y Alaska o de los indios Pima ofrecen resultados contradictorios[60-63].

Dislipidemia en la diabetes mellitus. La función de los lípidos y la lipotoxicidad

Las alteraciones lipídicas en la diabetes desempeñan un papel muy importante en el desarrollo de aterosclerosis, ya que contribuyen a la inestabilidad de la placa ateromatosa. La hipercolesterolemia significativa no es una característica propia de la DM. Sin embargo, las concentraciones de colesterol que no tienen repercusión clínica en el sujeto no diabético sí incrementan el riesgo cardiovascular de 2 a 3 veces en el diabético[64,65]. El patrón de dislipidemia de la DM tipo 2, también de la IR y el SM, se caracteriza fundamentalmente por valores reducidos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), hipertrigliceridemia y concentraciones normales de colesterol unido

TABLA 2. **Fenotipo aterogénico en la diabetes mellitus tipo 2**

Hipertrigliceridemia (elevación de VLDL-triglicéridos y VLDL-apoB)
↓ cHDL
↓ HDL2 y ↓ proporción HDL2/HDL3
↑ AGL en ayunas y posprandiales
Fenotipo B de partículas LDL (pequeñas y densas)
Menor actividad de la enzima lipoproteinlipasa
Mayor actividad de la lipasa de triglicéridos hepática
Prolongación de la lipidemia posprandial
Elevación de la lipoproteinlipasa en la nefropatía diabética

AGL: ácidos grasos libres; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; HDL: lipoproteínas alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.
Tomada de Carmena et al[140].

a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), si bien con predominio de partículas LDL pequeñas y densas, altamente aterogénicas (tabla 2) . Los familiares de primer grado de diabéticos tipo 2 comparten este perfil aterogénico, lo que indica que precede al desarrollo de la enfermedad[66].

La IR es probablemente el sustrato de los mecanismos fisiopatológicos de la dislipidemia diabética[67], aunque es difícil interpretar esta asociación en términos de causa-efecto. Una de las consecuencias de la IR es la pérdida del efecto inhibitorio sobre la movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo que, junto con una menor actividad de la lipoproteinlipasa (LPL), conducen a un incremento en la formación de partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en triglicéridos. La insulina ejerce un importante papel inhibitorio sobre la actividad de la LPL, de tal forma que, junto con el incremento de la actividad de la lipasa hepática (LH), conduce en el período posprandial de los sujetos con IR a una disminución del aclaramiento de triglicéridos y a una menor transferencia de colesterol a las partículas HDL.

Obesidad («diabesidad»)

La obesidad predispone a la DM tipo 2, la HTA, la dislipidemia y la ateromatosis. La obesidad abdominal se asocia de forma específica con la DM tipo 2 («diabesidad») y otros componentes del SM. Por razones todavía no bien conocidas, se asocia con IR y respuestas proinflamatorias que conducen a intolerancia al metabolismo de los hidratos de carbono (IH) y a un perfil aterogénico con alto riesgo cardiovascular. Entre los mediadores del tejido adiposo que pueden contribuir se incluyen los ácidos grasos no esterificados y las citocinas, como el TNF-α y las concentraciones reducidas de adiponectina. En la obesidad, la cascada desencadenada tras la unión de la insulina a su receptor es defectuosa y da lugar a anomalías en la lipogénesis y la síntesis proteínica. El aumento de los ácidos grasos libres (AGL) como consecuencia del incremento de la grasa corporal conduce a hiperglucemia e IH, pero también afecta al metabolismo lipídico, con incremento de las VLDL, disminución de las HDL y aumento de las LDL pequeñas, capaces de penetrar en la pared arterial, donde son oxidadas y producen ateromatosis. El incremento de la mortalidad cardiovascular del obeso está determinado en parte por su mayor insulinemia basal (Paris Prospective Study) y, en este sentido, exige un tratamiento más agresivo de los componentes asociados, como el descenso del cLDL hasta valores mayores, de acuerdo con las últimas recomendaciones del ATP-III[68].

Los adipocitos son capaces de sintetizar citocinas, como el TNF-α y la IL-6[69], promoviendo la inflamación y el desarrollo de aterogénesis de forma independiente a los efectos de la resistencia a la insulina o alteraciones de las lipoproteínas asociadas con la propia obesidad. Se han sugerido varios mecanismos por los que el TNF-α puede inducir la IR, como: *a)* el defecto en el receptor de insulina para la autofosforilación de la subunidad β de éste; *b)* la disminución de la expresión génica del transportador de glucosa sensible a la insulina GLUT4, y *c)* tanto la IL-6 como el TNF-α reducen la expresión de LPL y podrían tener un papel importante en la regulación de la captación de ácidos grasos libres por el tejido adiposo. Es posible que el TNF-α, cuya expresión aumenta en la obesidad, induzca la expresión de IL-6 en el tejido adiposo y no adiposo[70].

Hipercoagulabilidad

En la década de 1970, Fuller et al[71] publicaron los resultados de un estudio llevado a cabo en 154 diabéticos que indicaba la existencia de una asociación importante entre enfermedad vascular en la diabetes y tendencia aterotrombótica, caracterizada en estos sujetos por concentraciones elevadas de fibrinógeno, factor VII y factor X. Por otro lado, algunos estudios concluyentes[72,73] demuestran que la hipofibrinólisis, producida por valores elevados de PAI-1, está estrechamente asociada con la IR y la obesidad. En la actualidad, el 80% de los diabéticos muere a causa de complicaciones trombóticas asociadas con el síndrome hiperglucémico[74].

Las plaquetas expresan receptores de insulina que participan en la regulación de la función plaquetaria[75]. La insulina in vivo inhibe, vía GMPc, la interacción de las plaquetas con el colágeno[76]. Este efecto antitrombótico de la insulina se ha comprobado que se encuentra inhibido en sujetos obesos que presentan IR[77], lo que podría constituir un mecanismo fisiopatológico de unión IR-enfermedad aterotrombótica. También se ha detectado expresión de receptores de leptina en las plaquetas[78]. Un estudio reciente realizado en ratones[79] proporciona pruebas científicas firmes de que la leptina in vivo podría afectar a la trombosis por estimulación de la agregación plaquetaria, si bien no se conoce

aún el mecanismo molecular por el que se produciría este efecto, que podría ser también nexo de unión entre obesidad y eventos aterotrombóticos.

El factor VIII es una proteína muy inestable, por lo que circula junto con el factor de von Willebrand (vWF) en un complejo de mayor estabilidad. Varios estudios poblacionales[80,81] han puesto de manifiesto que estos dos factores se correlacionan positivamente con variables del SM, como el IMC, el cociente cintura/cadera y los valores de insulina y triglicéridos. En el estudio de Framingham[82] se analizó la asociación de las concentraciones basales de insulina y los valores del vWF en 2.962 individuos con y sin alteración de la tolerancia a la glucosa. En ese estudio se observó un aumento en las concentracoines del vWF asociado con los quintiles de insulina, tanto en individuos normoglucémicos como con intolerancia a la glucosa.

FACTORES «NUEVOS»: EL ENDOTELIO Y LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

El óxido nítrico, las sintetasas de óxido nítrico y el estrés reductor

Hay 3 enzimas sintetasas de óxido nítrico (NO) neural (nNOS-1), NOS-2 inducible y del endotelio (eNOS-3). El cromosoma 7 contiene el gen que codifica la transcripción y síntesis de la eNOS, una enzima proteínica de 1.203 aminoácidos. Dicha enzima es limitativa esencial de la producción de NO en el endotelio (fig. 1)[83]; la reacción que da lugar al NO precisa como sustrato la L-arginina y la NADP (nicotinamida dinucleótido fosfato reducida), sobre los que actúa la eNOS, empleando como cofactor la tetrahidrobiopterina (BH4). El resultado es la producción de NO, L-citrulina y NADP. La producción de NO por el endotelio sano se reduce considerablemente en la placa de ateroma, a la vez que se incrementa la producción de radicales superóxido (O_2'). Son competidores endógenos la dimetilarginina (ADMA) y la nitroarginina. La ADMA puede acumularse en la célula endotelial como consecuencia del incremento de su síntesis por las enzimas arginina N-metiltransferasas (ARMT) o, por el contrario, por una disminución de su degradación por la enzima dimetilarginina dimetilalaminohidroxilasa (DDAH). La DDAH hidroliza de forma selectiva la ADMA a L-citrulina. Las partículas de cLDL, tanto nativas como oxidadas, parecen incrementar la actividad de las ARMT y, por tanto, incrementar la síntesis de ADMA, lo que favorece la disfunción endotelial[84]. Otras causas de incremento de las concentraciones de ADMA son la hiperhomocisteinemia, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y ciertos radicales libres.

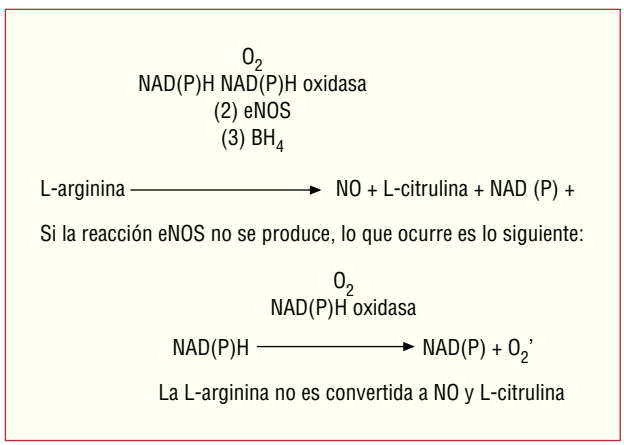

Fig. 1. La reacción eNOS. Los pasos limitantes. Modificada de Hayden MR, et al[83].

Por otra parte, hay agonistas de la enzima eNOS que desempeñan un papel destacado en su producción. Así, ratones homocigotos *knock out* para la enzima (eNOS –/–) presentan IR, HTA e hiperlipidemia[85], incluso si sólo hay una inactivación parcial (eNOS –/+) de ese gen. En otro contexto, el polimorfismo genético como el debido a la sustitución de un ácido glutámico por aspártico en posición 298 se asocia con HTA y enfermedad coronaria en humanos[86,87].

Moléculas de adhesión

En condiciones normales, el endotelio no presenta lugares de «anclaje» para los leucocitos, pero si la pared vascular está expuesta a factores de riesgo cardiovascular como dislipidemia, hiperinsulinemia o hiperglucemia, obesidad, tabaquismo o HTA, las células del endotelio vascular expresan ciertas moléculas de adhesión específicas para distintas estirpes de leucocitos[88].

En efecto, está bien establecido que numerosas interacciones leucocito-leucocito, leucocito-célula lisa muscular vascular, leucocito-matriz extracelular y leucocito-célula intersticial se imbrican en el complejo proceso inflamatorio de la aterosclerosis. Las moléculas más significativas mediadoras de estas interacciones son[89]:

1. Selectinas: la P-selectina se expresa en plaquetas y células endoteliales tras su estimulación, mientras que la E-selectina lo hace sólo en el endotelio activado. La P-selectina es detectable en el endotelio con placas ateroscleróticas activas, pero no en el endotelio normal o con placas fibrosas inactivas[90]. La expresión puntual de E-selectina ocurre tan sólo en células endoteliales, en la superficie de placas fibrosas o lipídicas[91]; esto no ha podido ser comprobado por otros investigadores[92]. Además, la L-selectina forma parte constitutiva de la mayoría de los leuco-

citos. Todas estas selectinas, una vez expresadas en la superficie celular, facilitan el reconocimiento de sus ligandos y la consiguiente captación de leucocitos. Entre estos ligandos destaca, por su importancia fisiopatológica, la glucoproteína 1 de la P-selectina (PSGL-1).

2. Integrinas: estas moléculas median la adhesión y transmigración de los leucocitos; están presentes en leucocitos, células endoteliales y en una amplia variedad de otras estirpes celulares[93].

3. Superfamilia de las inmunoglobulinas: son proteínas transmembrana caracterizadas por un dominio extracelular (IgG-*like*), una región transmembrana y un corto extremo intracitoplasmático. Las moléculas de adhesión en esta familia son las llamadas de adhesión intercelular (ICAM-1, 2 y 3), de adhesión plaqueta-endotelio (PECAM-1) y de adhesión propiamente vascular (VCAM-1). La expresión de ICAM-1 fue detectada en células endoteliales, macrófagos y células musculares lisas de placas ateroscleróticas en aumento tras una lesión vascular[94]. La VCAM-1 y la ICAM-1 aumentan su expresión tras la estimulación endotelial por citocinas inflamatorias, en tanto que la PECAM-1 se expresa de forma constitutiva en las células endoteliales. El bloqueo o la pérdida de uno o más de los miembros de esta superfamilia de inmunoglobulinas determina la disminución de la adhesión leucocitaria, su extravasación. La presencia de VCAM-1 en la superficie celular endotelial sólo ocurre en placas fibrosas o llenas de lípidos[95].

Numerosos estudios llevados a cabo en la década anterior ponen de manifiesto el papel de las moléculas de adhesión en el establecimiento de un mayor riesgo cardiovascular en diabéticos. Entre otros, en un estudio reciente realizado en individuos con claudicación intermitente[96] se demostró que durante el ejercicio se incrementan las moléculas de adhesión, lo que no ocurrió en controles sanos. En este estudio, ese incremento (sobre todo de ICAM-1) fue inversamente proporcional a la cantidad de ejercicio tolerado por cada paciente individual.

Un estudio previo[97] ya puso de manifiesto una elevación en las formas solubles circulantes en suero de las moléculas de adhesión (ICAM-1 y VCAM-1) en pacientes con dislipidemia, como correlato de aterosclerosis subyacente.

Asimismo, en 1997, Belch et al[98] demostraron mayores concentraciones de E-selectina en pacientes diabéticos que tras una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) habían presentado una reestenosis. Y en este mismo sentido, Mulvihill et al[99] demostraron que los valores de E-selectina en su forma soluble son más elevados en pacientes diabéticos con angina inestable tras un IAM (sin onda Q) que un diabético del grupo control. Este y otros datos subrayan que la activación vascular endotelial en pacientes diabéticos es clave para determinar su pronóstico cardiovascular.

LA CLÍNICA: DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Varios estudios epidemiológicos de la década de 1970 a 1979 sostienen la elevada incidencia de insuficiencia cardiaca (IC) en la DM, con un riesgo 2 veces superior en varones y 5 veces mayor en mujeres, respecto a la población no diabética, emparejada por edad y sexo[100,101]. Típica de la DM es la disfunción ventricular izquierda aislada denominada miocardiopatía diabética[102]. Esta entidad clinicopatológica se caracteriza inicialmente por disfunción diastólica con disminución precoz del llenado diastólico y adelgazamiento de la pared ventricular evolutiva hasta disfunción sistólica[103]. El 50% o más de los individuos diabéticos con IC presentan, además, enfermedad coronaria[104]. De forma inversa, se ha insinuado la posibilidad de que la IC favorezca el desarrollo de IR e incluso de DM. Como ejemplo de esta hipótesis, se dispone de un estudio italiano realizado en una población anciana[105] en el que la IC fue un claro factor predictor independiente de desarrollo de DM a través de complejos mecanismos fisiopatológicos.

También Cosme García el al[106] analizaron la prevalencia y el significado pronóstico de la DM en una población de 362 individuos –un 73% varones, con una edad media de 65,3 años– con IC y fracción de eyección media del 32,2%, procedentes de una unidad hospitalaria multidisciplinaria especializada, con estimación de la mortalidad y la necesidad de ingresar por IC tras un año de seguimiento. De esta población, un 39,5% era diabética, diagnosticada mediante anamnesis y revisión de la historia clínica. La diferencia de ingresos por IC y la mortalidad a un año entre diabéticos y no diabéticos resultó estadísticamente significativa. Nosotros, en una revisión retrospectiva de diabéticos ingresados por IC en el Hospital Clínico San Carlos, en el período de enero de 2001 a diciembre de 2003, sobre un total de 593 individuos, encontramos 369 (62,2%) que ya habían ingresado previamente en al menos una ocasión por este motivo. Asimismo, entre los 224 que ingresaron por primera vez, 111 (49,6%) precisaron nuevo ingreso en los meses sucesivos hasta diciembre de 2003. El riesgo de ingresar resultó doble en los diabéticos, con mayor mortalidad por cardiopatía isquémica en este grupo (14/5) frente a los no diabéticos (0/11). En los fallecimientos no debidos a cardiopatía isquémica no hubo diferencias estadísticamente significativas entre diabéticos y no diabéticos, lo que indica que la enfermedad vascular coronaria es el principal determinante de la morbimortalidad cardiaca en estos sujetos. También en otro estudio se encontró que la DM es un predictor independiente de mortali-

TABLA 3. **Factores de riesgo para enfermedad macrovascular en el diabético**

Factor de riesgo	EC	ACVA	Amputación miembros inferiores
Hiperglucemia	+	++	+++
HbA_{1c}	+	++	+++
Colesterol total	++	+	+
cHDL	+++	++	(+)
TG	+++	++	(+)
HTA	(+)	++	(+)
Duración de DM	+	+	+++
Esclerosis de la capa media arterial	+++	+	+++

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; TG: triglicéridos; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; DM: diabetes mellitus; ACVA: accidente cerebrovascular agudo; EC: enfermedad coronaria; HTA: hipertensión arterial. Tomada de Laakso M, et al[141].

TABLA 4. **Estudios sobre hábitos dietéticos y ejercicio**

Estudio	Seguimiento/ años	Incidencia acumulada	Reducción riesgo %
Malmö (Suecia) 1991	6	C: 21,4% D + E: 10,6%	D + E: 51%
Da Quing (estilo vida) 1997	6	C: 67,7% D: 43,8% E: 41,1% D + E: 46%	D: 31% E: 46% D + E: 42%
Finés (estilo vida)[30] 2001	3,2	C: 23% D + E: 11%	58%
DPP (estilo vida)[99] 2002	2,8	C: 28,9% D + E: 14,4% M: 21,7%	D + E: 58% (> 60 años, 71) M: 31%
Look Ahead	12	?	?

C: control; D: dieta; E: ejercicio; M: metformina; IG: intolerancia glucídica. Modificada de Pallardo Sánchez LF, et al[142].

dad cardiovascular al considerar únicamente a los pacientes isquémicos[107]. De nuevo, el estudio SOLVD[108] no demostró mayor riesgo de mortalidad en diabéticos con miocardiopatía de origen no isquémico, y tampoco el estudio BEST[109] realizado en sujetos con IC avanzada (fracción de eyección media del 35%). En definitiva, todavía no se ha demostrado que haya una mayor mortalidad en diabéticos que desarrollan IC de etiología no isquémica.

Quizá una de las causas más probables que justifique la asociación DM-miocardiopatía sea la acumulación de productos residuales de la glucosilación en el miocardio[110]. Alteraciones bioquímicas y estructurales presentes en la IC por diversas causas aparecen también en la diabetes[111]. La acumulación extracelular de ácidos grasos libres y de metabolitos lipídicos intracelulares afecta a la expresión del transportador de glucosa GLUT4 en la superficie de la membrana celular, pero también inhibe la actividad de la enzima piruvato deshidrogenasa, enzima clave de la vía de oxidación de los hidratos de carbono, lo que limita la cantidad de glucofosfocinasa disponible. También la hiperglucemia activa la proteincinasa C (isoforma β), que es inhibidora de la piruvato deshidrogenasa, facilitando la necrosis y la fibrosis miocárdica, e incrementa los radicales libres y oxidantes, con el consiguiente descenso en las concentraciones de NO, el deterioro de la función endotelial y la inflamación del miocardio a través de la estimulación de la poli-ADP polimerasa-1[112]. En este sentido, el tratamiento intensivo con insulina debería reducir el efecto negativo del exceso de ácidos grasos libres y de una menor utilización de glucosa. Respecto a las alteraciones morfológicas, las más relevantes parecen ser la hipertrofia del miocito, la fibrosis intersticial, el incremento de material PAS-positivo y la microangiopatía intramiocárdica[113]. No obstante, no hay lesiones exclusivas del corazón diabético, lo que indica que los aspectos funcional y/o bioquímico deben ser claves en la comprensión fisiopatológica.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR Y VASCULOPATÍA PERIFÉRICA EN EL DIABÉTICO

El ACV es la segunda causa de muerte en el paciente diabético[114]. Respecto a la enfermedad arterial obstructiva de miembros inferiores (EAO), la prevalencia en la población general varía entre un 5 y un 12% (cuando se utiliza el índice tobillo-brazo < 0,9 la prevalencia es discretamente mayor), llegando hasta el 20% si se incluye a los sujetos con enfermedad no sintomática. Se ha demostrado que esta prevalencia es mayor en sujetos hipertensos, fumadores, diabéticos y con enfermedad vascular en otro lecho arterial. El impacto de los factores de riesgo para enfermedad macrovascular –enfermedad coronaria, ACV y amputación de miembros inferiores– en el diabético se recoge en la tabla 3.

La característica más destacada de la vasculopatía del diabético es la alta incidencia de esclerosis de la media (enfermedad de Monckeberg), debido a un mayor depósito de calcio en la túnica media. Por este motivo, en el diabético, el índice tobillo-brazo puede dar falsos negativos. Asimismo, con frecuencia cursa de forma asintomática a pesar de haber importante afectación macrovascular[115]. La prevalencia de vasculopatía se incrementa en el diabético de forma paralela a la duración de la diabetes. En un estudio poblacional de Rochester, la incidencia acumulada de EAO resultó del 15% a los 10 años del diagnóstico de DM y del 45% después de 20 años,

sin contar el 8% que ya presentaba EAO en el momento del diagnóstico de DM[116].

ENSEÑANZAS DE ENSAYOS CLÍNICOS Y TRATAMIENTO

La gliclacida es una sulfonilurea de segunda generación con actividad hemovascular por tener un anillo aminoazabiciclo octano adherido a la estructura común. El estudio Steno-2[49], que obtuvo resultados concluyentes favorables al tratamiento intensivo de los diabéticos, se hizo con glicacida como antidiabético oral de referencia. Recientes observaciones han demostrado que actúa disminuyendo hasta dosis terapéuticas las reacciones de oxidación mediadas por la hidracina (H2N-NH2) y como *scavenger* de radicales libres[117]. El anillo azabiciclo octano parece tener, asimismo, gran afinidad por los receptores de las sulfonilureas de la célula β[118].

La metformina fue uno de los grupos de tratamiento en el estudio DPP (Diabetes Prevention Program) (tabla 4). Aunque fue efectiva para reducir la incidencia de DM en comparación con placebo, no fue tan eficaz como la intervención con medidas higiénico-dietéticas. Además, tras un período de 1 a 2 semanas de «lavado» o suspensión de la metformina, el beneficio sobre la prevención de DM se redujo un 25%, lo que sugiere que la DM queda en parte «enmascarada» por el tratamiento. Sin embargo, el efecto en conjunto de la metformina sobre la incidencia de DM es favorable[119].

Las glitazonas constituyen el primer grupo farmacológico con un efecto beneficioso directo sobre la IR. Estos compuestos son agonistas altamente selectivos y potentes del activador de los receptores nucleares gamma de proliferación de los peroxisomas (PPAR-γ). Estos receptores están distribuidos fundamentalmente en el tejido adiposo, el hígado y el músculo esquelético, tejidos donde la insulina ejerce preferentemente su acción. Además de mejorar el control glucémico, influyen de forma favorable en los diferentes componentes de riesgo en estos pacientes: reducen la presión arterial (por disminución de la IR pero también a través del sistema renina-angiotensina[120]), ejercen una acción favorable sobre el fenotipo de las lipoproteínas (reducción de valores plasmáticos de cLDL, incremento de la subfracción $cHDL_2$), mejoran la función endotelial y la microalbuminuria (independiente de los cambios en las cifras de glucemia), incrementan la actividad del activador del plasminógeno y reducen la de su inhibidor[121]. Por otro lado, disminuyen los marcadores de inflamación (fundamentalmente la proteína C reactiva [PCR]) y ejercen una acción favorable sobre otros determinantes del proceso aterotrombótico. Así, un estudio reciente demuestra que el tratamiento con rosiglitazona en diabéticos con CI tratados con intervencionismo coronario percutáneo con implantación de *stent* reduce de forma significativa la reestenosis intra-*stent* y las concentraciones de PCR[122].

El estudio PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events)[123] incluyó a 5.238 sujetos diabéticos con enfermedad vascular y valores de $HbA_1c > 6,5\%$. El objetivo primario fue una composición de varios objetivos finales: muerte por causa cardiovascular, IAM, síndrome coronario agudo, ictus, amputación de miembro inferior o revascularización coronaria o de un miembro inferior. Los pacientes fueron separados en dos grupos de tratamiento: pioglitazona o placebo. No se encontraron diferencias en el objetivo primario compuesto. Sin embargo, la reducción en los objetivos secundarios (muerte, IAM, ictus) fue signicativa en favor del grupo tratado con pioglitazona (un 16% de disminución global). La HbA_1c se redujo un 7% en el grupo de pioglitazona (de 7,9 de media a 7,4), las cifras de cLDL un 5% y también las de triglicéridos, y la presión arterial (PA) alrededor de 3 mmHg. Las cifras de cHDL se incrementaron cerca de un 10%. Estos resultados favorables sobre el perfil lipídico aterogénico del diabético se alcanzaron desde los 6 meses de iniciado el tratamiento y permanecieron con el tiempo. Más de la mitad de los pacientes de ambos grupos también recibía tratamiento con estatinas o fibratos, lo que pudo influir en el resultado global al reducir el potencial efecto beneficioso de pioglitazona, significativo en cualquier caso[124]. El estudio PROactive ha sido criticado por basar sus conclusiones finales en los objetivos secundarios, dejando de lado el resultado «negativo» del objetivo compuesto primario. Asimismo, los resultados no fueron ajustados para las diferencias en la HbA_1c y la presión arterial sistólica (PAS) –del 0,5% y 3 mmHg, respectivamente– entre ambos grupos, lo que podría atenuar o incluso suprimir el efecto positivo de la pioglitazona.

La importancia del sistema renina-angiotensina (SRA) y el papel de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y de sus efectos antihipertensivo, antiproteinúrico, protector renal y cardiaco en diabéticos y no diabéticos, han sido firmemente establecidos. Además de su eficacia en la reducción de la PA a largo plazo, los IECA son potentes protectores renales, ya que disminuyen el grado de microalbuminuria y la progresión de la enfermedad renal diabética. Los IECA son efectivos incluso si, como ocurre a menudo en DM tipo 2, el SRA está suprimido. Estos fármacos no tienen efectos adversos sobre el metabolismo de la glucosa ni sobre el lipídico, aunque es discutible si aumentan la sensibilidad a la insulina en diabéticos tipo 2. En el estudio UKPDS 39 se hizo un seguimiento durante 9 años a las 758 personas que recibieron un tratamiento estricto de su PA en el estudio UKPDS 38 (400 correspondientes al grupo captopril y 358 al de atenolol). El captopril resultó ser tan efectivo como el atenolol para disminuir el riesgo de

complicaciones macrovasculares, y la reducción de la PA media con ambos tratamientos fue igualmente eficaz. Sin embargo, tras 9 años de estudio aleatorio se observó una mayor aceptación del captopril respecto al atenolol (el 78 frente al 65%) y una menor incidencia de efectos adversos.

El estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators Trial)[125] mostró los efectos del ramipril frente a placebo en 9.297 sujetos ≥ 55 años de edad, con indicios de presentar enfermedad vascular, diabetes u otros riesgos cardiovasculares, pero sin evidencia de enfermedad cardiaca o eyección ventricular deprimida. El ensayo demostró claramente una reducción significativa en los resultados primarios preestablecidos de infarto de miocardio e ictus. En el estudio MICROHOPE[126], subestudio del estudio HOPE, se incluyó a 3.577 personas diabéticas (un 98% diabéticos tipo 2). El 31% de los sujetos presentaba microalbuminuria y el 56% revelaba un historial hipertenso. Los primeros resultados sobre reducción de riesgo relativo (RR) del ramipril fueron demostrativos: eventos macrovasculares combinados (25%), IAM (22%), ictus (33%) y muerte por causa cardiovascular. Los efectos beneficiosos de este IECA se detectaron un año después de la aleatorización, aumentaron significativamente (20%) durante el segundo año y se conservaron en el seguimiento posterior. Pero, además, el menor riesgo cardiovascular se mantuvo tras el ajuste respecto a las diferentes presiones arteriales, lo que indica que el tratamiento con IECA puede ser beneficioso con independencia del control de las cifras de PA. Varios estudios a corto plazo y con un reducido número de participantes señalan también un efecto protector renal en diabéticos tipo 2 cuando se compara un IECA con placebo, efecto que parece independiente de la PA y/o la presencia/ausencia de microalbuminuria[127-129].

Los efectos del ramipril en la incidencia de diabetes han sido recientemente estudiados en un grupo amplio de sujetos (n = 5.269) sin enfermedad cardiaca o coronaria previa conocidas (estudio DREAM)[130]. Aunque el ramipril no redujo la incidencia de nuevos casos de diabetes o fallecimientos tras 3 años de tratamiento, sí tuvo un efecto beneficioso sobre la glucemia a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa. Por tanto, el potencial efecto sobre la glucemia posprandial de los IECA puede ser una de las causas de la reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares.

Los efectos vasoactivos de la angiotensina II generados tras la activación del SRA pueden ser suprimidos por bloqueadores específicos de su subreceptor AT1. En humanos, la angiotensina II tiene dos subtipos fundamentales de receptores llamados AT1 y AT2; el primero media toda la acción fisiológica conocida de la angiotensina II sobre estructuras y las funciones cardiovasculares, tales como vasoconstricción, retención de sal y agua, y un incremento de la actividad simpática a corto plazo. A largo plazo, la estimulación del receptor AT1 puede contribuir a la hipertrofia de la pared vascular y del ventrículo izquierdo, y a la expansión glomerulo-mesangial (inflamación, fibrosis), además de conducir a un daño renal progresivo. Los bloqueadores selectivos de este subtipo de receptor, AT1, permiten la activación del péptido angiotensina II para poder estimular los receptores AT2, lo que causa vasodilatación, descenso de la presión intraglomerular y alteración de la proliferación y la fibrosis, y por tanto, protejen al tejido renal de otros daños. La eficacia, la tolerancia y la seguridad a corto y largo plazo de estos agentes se ha establecido firmemente en modelos animales y en numerosos ensayos clínicos realizados en sujetos diabéticos[131]. En la actualidad, se dispone de pruebas científicas que confirman que los bloqueantes de los receptores de AT1 (BRA) son agentes antihipertensivos seguros y bien tolerados, de eficacia similar a los IECA en el descenso de la HTA en sujetos diabéticos. Los BRA tienen un efecto protector renal comparable (p. ej., reducción de la proteinuria), a corto y largo plazo[132]. Actualmente hay una amplia gama de inhibidores BRA (los «sartanes»): losartán, candesartán, valsartán, irbesartán, eprosartán mesilato, telmisartán, entre otros. De especial relevancia clínica ha sido el descubrimiento de que dos de estos agentes son, además, agonistas parciales del activador del receptor PPAR-γ: telmisartán e irbesartán[133]. Este efecto parece independiente de su acción sobre el receptor AT-1. La administración de telmisartán reduce un 10% la ganancia ponderal respecto a losartán. Telmisartán, pero no valsartán, induce un aumento dependiente de la dosis en los valores ARNm de adiponectina y *AP2* (gen que codifica para la proteína de unión a ácidos grasos FABP-4), dianas genéticas dependientes de los receptores PPAR-γ. Asimismo, incrementa la expresión de la proteína GLUT-4 y la captación de 2 desoxiglucosa –en situación basal y estimulada por insulina– por adipocitos humanos 3T3-L1[134]. Estos hallazgos explican en parte la capacidad de mejorar la sensibilidad insulínica del telmisartán. También el irbesartán ha demostrado inducir expresión de adiponectina en adipocitos diferenciados 3T3-L1 humanos y la captación de glucosa mediada por insulina[135]. Estudios clínicos con sujetos parecen demostrar una mejoría clínica en el control glucémico y lipídico con telmisartán. Así, Vitale et al[136] trataron a 40 sujetos con SM e hipertensión arterial con telmisartán o losartán. La glucemia en ayunas, la insulinemia y el HOMA resultaron menores de forma estadísticamente significativa en el grupo de telmisartán. En un estudio con diabéticos tipo 2 e hipertensos, el telmisartán demostró mejorar el perfil lipídico (colesterol total y cLDL) respecto a eprosartán y nifedipino, aunque no el metabolismo glucídico[137,138]. Otro estudio encontró una reducción de la insulinemia basal y las concentraciones de triglicéridos tras la sustitución de valsartán o candesartán por telmisartán[139].

Se necesitan más estudios y con un mayor número de sujetos para confirmar el efecto sobre el perfil glucémico y lipídico de telmisartán.

CONCLUSIÓN

La DM es una enfermedad no solamente endocrina, sino también cardiovascular. Se ha señalado incluso que podría ser, en su inicio, una enfermedad vascular que con los años conduce a hiperglucemia y afectación macrovascular establecida[83]. Este último punto de vista es útil para comprender la enfermedad de forma global. La resistencia a la insulina parece encontrarse en el núcleo de la enfermedad vascular y está firmemente asociada con el riesgo cardiovascular. La hiperglucemia conlleva la formación de productos finales de la glicación en la pared arterial, lo que daña las estructuras proteínicas y genera radicales y moléculas tóxicas por su potencial oxidativo (radicales libres y superóxido [O_2']). La hipercoagulabilidad puede contribuir al riesgo vascular a través de una producción elevada de proteínas procoagulantes (fibrinógeno, factor VII, factor de von Willebrand), concentraciones elevadas de citocinas inflamatorias o supresión de la fibrinólisis por incremento de las concentraciones de PAI. Finalmente, la DM puede dañar directamente el miocardio, en ausencia de enfermedad coronaria, a través de la fibrosis intersticial, los cambios microvasculares o los defectos funcionales (alteración de los canales del calcio). Mucho queda por conocer de la enfermedad cardiovascular en la DM, sus mecanismos patogénicos (ambiente, molecular, genético) y su prevención y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1999-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care. 1998;21:1414-31.
2. Zimmet P, Alberti KG, Shaw S. Global and societal implications of diabetes epidemic. Nature. 2001;414:782-7.
3. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. Diab Rev. 1997;5:294-315.
4. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. JAMA. 1999;281:1291-7.
5. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ [accedido 21 Dic 2006]. Disponible en: doi 10.1136/bmj.38678.389583.7C
6. Amos AF, McCarthy DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications:estimates and projections to the year 2010. Diabet Med. 1997;14:1-85.
7. Harris MI. Epidemiology of Diabetes mellitus among the elderly in the United States. Clin Geriatr Med. 1990;6:703-19.
8. American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the US in 1997. Diabetes Care. 1998;21:296-309.
9. Lustman PJ, Clouse RE. Identifying novel approaches to diabetes prevention and treatment: the example of depression. Diab Spect 2004;17:147-48.
10. Van Hoeven KH, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. Circulation 1990;82:848-55.
11. Yarom R, Zirkin H, Stammler G, Rose AG. Human coronary microvessels in diabetes and ischaemia. Morphometric study of autopsy material. J Pathol. 1992;166:265-70.
12. The Diabetes Drafting Group. Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centers. The World Health Organisation Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. Diabetologia. 1985;28 Suppl:615-40.
13. Kannel WB. Factores de riesgo de coronariopatía: actualización del estudio de Framingham. Hosp Pract. 1991;6:45-55.
14. UK Prospective Diabetes Study 6. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. Diabetes Res. 1990;13:1-11.
15. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pÿorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and withour prior miocardial. N Engl J Med. 1998;339:229-34.
16. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanna G, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucosa tolerance. N Eng J Med. 1989;320:702-6.
17. Zavaroni I, Dall'Aglio E, Bonora E, Alpi O, Passeri M, Reaven GM. Evidence that multiple risk factors for coronary artery disease exist in persons with abnormal glucose tolerance. Am J Med. 1987;83:609-12.
18. Liu QZ, Knowler WC, Nelson RG, Saad MF, Charles MA, Liebow IM. Insulin treatment, endogenous insulin concentration and ECG abnormalities in diabetic Pima Indians: cross sectional and prospective analyses. Diabetes. 1992;41:1141-50.
19. Baron AD: Cardiovascular Action of Insulin in humans. Implications for Insulinsensitivity and Vascular tone. En: Ferrannini E, editor. Ballieres Clinical Endocrinology and Metabolism. Insulin Resistance and Disease. London: Editorial Ballieri Tindall; 1993: 961-88.
20. Steppan CM, Baile ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al: the hormone resistin links obesity to diabetes. Nature. 2001;409:307-12.
21. Baron AD, Steiberg HO. Vascular actions of insulin in health and disease. En: Sowers Jr, editor. Endocrinology of the vasculature. Totowa: Humana Press; 1996. p. 95-108.
22. Jung F, Haendeler J, Goebel C, Zeiher AM, Dimmeler S. Growth factor-induced phosphoinositol 3-OH kinase/Akt phosphorylation in smooth muscle cells: induction of cell proliferation and inhibition of cell death. Cardiovasc Res. 2000;48:1248-57.
23. Kooistra T, Bosma PJ, Tons HAM, Van den Berg A, Meyer R, Princen C. Plasminogen activator inhibitor 1: biosynthesis and mRNA level are increased by insulin in cultured human hepatocytes. Thromb Haemost. 1989;91:2185-93.
24. Bergholm R, Wexterbacka J, Vehkavaara S, Seppälä-Lindroos A, Goto T, Yki-Järvinen H. Insulin sensitivity regulates autonomic control of heart rate variation independent of body weight in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:1403-9.
25. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in «active» coronary artery disease. Am J Cardiol. 1990;65:168-72.
26. Iluso G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe instable angina. N Engl J Med. 1994;331:417-24.
27. Biasucci LM, Iluso G, Colizzi C, Rizzello V. Clinical use of C-reactive protein for the prognostic stratification of patients with ischemic heart disease. Ital Heart J. 2001;2:164-71.
28. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002;105:1135-43.
29. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the predicction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2000;342:836-43.

30. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. Circulation 2000;101:1767-72.
31. Harris TB, Ferucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH Jr, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. Am J Med. 1999;106:506-12.
32. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S. Elevation of tumor necrosis factor alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. Circulation. 2000;101:2149-53.
33. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharret AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM Jr, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary Heart disease cases. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circulation. 1997;94:4219-25.
34. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. Circulation. 2001;103:491-5.
35. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA Ausburg Cohort Study, 1984 to 1992. Circulation. 1999;99:237-42.
36. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. Endocrine Rev. 2003;24:278-301.
37. Siwik DA, Chang DLF, Colucci WS. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts in vitro. Circ Res. 2000;86:1259.
38. Lopes-Virella M, Virilla G. Cytokines, modified lipoproteins, and atherosclerosis in diabetes. Diabetes. 1996;45 Suppl 3:40-4.
39. Barath P, Fishbein MC, Cao J, Berenson J, Helfant RH, Forrester JS. Detection and localization of TNF in human atheroma. Am J Cardiol. 1989;21:1241-51.
40. Kaartinen M, Penttila A, Kovanen P. Mast cells in ruptura prone areas of human coronary atheromas produce and store TNF-alpha. Circulation. 1996;27:87-92.
41. Yudkin JS, Kumasi M, Humphries SE. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease:is interleukin-6 the link? Atherosclerosis. 2000;148:209-14.
42. Woods A, Brull DJ, Humphries SE. Genetics of inflammation and risk of coronary heart disease: the central role of interleukin 6. Eur Heart J. 2000;21:1574-83.
43. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. Circulation. 2000;101:1767-72.
44. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonilurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1999;352:837-53.
45. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998;352:854-65.
46. Ohkubo Y, Kishikawa H, Arki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progresión of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6 year study. Diab Res Clin Prac 1995;28:103-119.
47. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, Latini R, Pericak D, Probstfield J. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. Eur Heart J. 2000;21:1368-75.
48. Holzmann M, Olsson A, Johansson J, Jensen-Urstad M. Left ventricular diastolic function is related to glucose in a middle-aged population. J Intern Med. 2002;251:415-20.
49. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 diabetes study. Lancet. 1999;353:617-22.
50. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. BMJ. 1997;314:1512-5.
51. DeFronzo RA. Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations. Diabet Rev. 1995;3:510-64.
52. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension. N Engl J Med. 1998;338:645-52.
53. Deewania P. Hypertension and Diabetes. Arch Intern Med. 2000;160:1585-94.
54. Diabetic Nehropathy. ADA Recommendations. Diabetes Care. 2000;23:S73-6.
55. DeFronzo RA. Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations. Diabetes Rev. 1995;3:510-64.
56. Ferrannini E, Buzzyali G, Bonadonnea R. Insulin resistance in essential hypertension. N Eng J Med. 1987;317:350-7.
57. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacobet S. Insulin resistance hyperinsulinemia and blood pressure. Role of age and obesity. Hypertension. 1997;30:1144-9.
58. Ferrannini E. Insulin resistance and blood pressure. En: Reaven GM, Laws A, eds. Insulin resistance. The metabolic syndrome X. Totowa: Humana Press; 1999. p. 281-308.
59. Ferranini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Hypertension. 1997;30:1144-9.
60. Groop LC, Kankuri M, Shalin-Jantti C, Ekstrand A, Nikula-Ijas P, Widen E, et al. Association between polymorphism of the glycogen syntase gene and non insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med. 1993;328:10-4.
61. Stenbit AE, Tsao TS, Li J, Burcelin R, Geenen DL, Factor SM, et al. Glut 4 heterozygous knockout mice develop muscle insulin resistance and diabetes. Nat Med. 1997;3:1096-101.
62. Withers OJ, Gutiérrez JS, Towery H, Burks DJ, Ren JM, Previs S, et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. Nature. 1998;391:900-4.
63. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, Agostini M, Schwabel JW, Soos MA, et al. Dominant negative mutations in human PPAR? associated with sever insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. Nature. 1999;402:880-3.
64. Rosengren A, Welin L, Tsipogianii A, Wilhelmesn L. Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality among middle aged diabetic men: a general population study. BMJ. 1989;299:1127-31.
65. Kannel WB, McGee L. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framinghan Study. Circulation. 1979;59:8-13.
66. Mansfield MW, Heywood D, Grant PJ. Circulating levels of factor VII, fibrinogen and von Willebrand factor and features of insulin resistance in non-insulin dependent diabetes mellitus. Thromb Haemost. 1996;75:401-6.
67. Steiner G, Vranic M. Hyperinsulinemia and hypertrigliceridemia, a vicious cycle with atherogenic potential. Int J Obesity. 1982;6 Suppl 1:117-24.
68. Grundy SM, Bairey Merz CN, Brewer B, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation. 2004;110:227-39.
69. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:972-8.
70. Recasens M, Ricart W, Fernández-Real JM. Obesidad e inflamación. Rev Med Univ Navarra. 2004;48:49-54.
71. Fuller JH, Keen H, Jarrett RJ, Omer T, Meade TW, Chakrabarti R, et al. Haemostatic variables associated with diabetes and its complications. BMJ. 1979;2:964-6.

72. Sartori MT, Vettor R, De Pergola G, De Mitrio V, Saggiorato G, Della Mea P, et al. Role of the 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene promoter on PAI-1 levels in obese patients. Thromb Haemost. 2001;86:1161-9.
73. Juhan-Vague I, Alessi MC, Morange PE. Hypofibrinolysis and increased PAI-1 are linked to atherosclerosis via insulin resistance and obesity. Ann Med. 2000;32:78-84.
74. Mavri A, Alessi MC, Juhan-Vague I. Hypofibrinolysis in the insulin resistance syndrome: implication in cardiovascular diseases. J Intern Med. 2004;255:448-56.
75. Falcon C, Pfliegler G, Deckmyn H, Vermylen J. The platelet insulin receptor: detection, partial characterization, and search for a function. Biochem Biophys Res Com. 1988;157:1190-6.
76. Hiramatsu K, Nozaki H, Arimori S. Reduction of platelet agregation induced by euglycaemic insulin clamp. Diabetologia. 1987;30:310-3.
77. Westerbacka J, Yki-Järvinen H, Turpeinen A, Rissanen A, Vehkavaara S, Syrjälä M, et al. Inhibition of platelet-collagen-gen interaction. An in vivo action of insulin abolished by insulin resistance in obesity. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:167-72.
78. Nakata M, Yada T, Soejima N, Maruyama I. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. Diabetes. 1999;48:426-9.
79. Konstantinides S, Schäfer K, Koschnick S, Losutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial trombosis suggests a mechanism for atherotrombotic disease in obesity. J Clin Invest. 2001;108:1533-40.
80. Conlan Mg, Folsom AR, Finch A, Davis CE, Sorlie P, Marcucci G, et al. Associations of factor VIII, and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Thromb Haemost. 1993;70:380-5.
81. Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J. Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome: a study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT angina pectoris group. Arterioscler Thromb. 1993;13:1865-73.
82. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, Tofler GH, Singer DE, Murphy-Sheehy PM, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. JAMA. 2000;283:221-8.
83. Hayden MR, Tyagi SC. Is type 2 diabetes mellitus a vascular disease (atheroscleopathy) with hyperglycemia a late manifestation? The role of NOS, NO and redox stress. Cardiovasc Diabetol. 2003;2:2.
84. Nash DT. Insulin resistance, ADMA levels, and cardiovascular disease. JAMA. 2002;287:1451-2.
85. Duplain H, Burcelin R, Sartori C, Cook S, Egli M, Lepori M, et al. Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endotehlial nitric oxide synthase. Circulation. 2001;104:342-5.
86. Miyamoto Y, Saito Y, Kajiyama N, Yoshimura M, Shimasaki Y, Nakayama M. Endotelial nitric oxide synthase gene is positevely associated with essential hypertension. Hypertension. 1998;32:3-8.
87. Hingorani AD, Liang CF, Fatibene J, Lyon Monteih AS, Parsons A, Haydok S, et al. A common variant of the endothelial nitric synthase (Glu 298 ? Asp) is a mayor risk factor for coronary artery disease in the UK. Circulation. 1999;100:1515-20.
88. Huo Y, Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. Acta Physiol Scand. 2001;173:35-43.
89. Harlan JM, Liu DY. Adhesion: it's role in inflammatory disease. New York: WH Freeman; 1992. p.18
90. Johnson-Tidey RR, McGregor JL, Taylor PR, Poston RN. Increase in the adhesion molecule P-selectin in endothelium overlying aetherosclerotic plaques:coexpression with intercellular adhesion molecule-1. Am J Pathol. 1994;144:952-61.
91. Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJH, R. Pigott, N. Woolf, D. Katz et al. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. J. Pathol. 1993;171:223-29.
92. Iiyama K, Hajra L, Iiyama M. Patterns of vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation. Circ Res. 1999;85:199-207.
93. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. Cell. 1994;76: 301-14.
94. Manka DR, Wiegman P, Dinb S, Sandersb JM, Greencet SA. Arterial injury increases expression of inflammatory adhesion molecules in the carotid arteries of apolipoprotein E-deficient mice. J Vas Res. 1999;36:372-8.
95. O'Brien KD, McDonald TO, Chait A, Harlan JM, Fishbein D, McCarty J, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques. Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. J Clin Invest. 1993;92:945-51.
96. Brevetti G, De Caterina M, Martone VD, Ungaro B, Corrado F, Silvestro A, et al. Exercise increases soluble adhesion molecules ICAM-a and VCAM-1 in patients with intermittent claudication. Clin Hemorheol Microcirc. 2001;24:193-9.
97. Hackman A, Abe Y, Insull W, Pownall H, Smith L, Dunn K, et al. Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidemia. Circulation. 1996;93:1334-8.
98. Belch JJF, Shaw JW, Kirk G, McLaren M, Robb R, Maple C, et al. The white blood cell adhesion molecule E-selectin predicts restenosis in patients with intermittent claudication undergoing percutaneous transliminal angioplasty. Circulation. 1997;95: 2027-31.
99. Mulvihill NT, Foley JB, Murphy RT. Enhanced endothelial activation in diabetic patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Diabet Med. 2001;18:979-83.
100. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. Am J Cardiol. 1974:34:29-34.
101. Andersson B, Waagstein F. Spectrum and outcome of congestive heart failure in a hospitalised population. Am Heart J. 1993;126:632-40.
102. Bell D. Diabetic cardiomiopathy. Diabetes Care. 2003;26:2949-51.
103. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study. Circulation. 2000;101:2271-6.
104. Vaur L, Gueret P, Lievre M, Chabard S, Parre P. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria. Diabetes Care. 2003;26:855-60.
105. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonico S, et al on behalf of the observatorio Geriatrico Regione Campania Group. Congestive Heart Failure predicts the development of non-insulin dependent diabetes mellitus in the elderly. Diabetes Metab. 1997;23:213-8.
106. Cosme García JL, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, Coll R, et al. Significado pronóstico de la diabetes mellitus en una población con insuficiencia cardiaca: mortalidad e ingreso por insuficiencia cardiaca a 1 año. Med Clin (Barc). 2005;25: 182-3.
107. De Groote P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. Eur Heart J. 2004;25:656-62.
108. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Gersch BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2001;38:421-8.
109. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follman D, Ghali JK, Gilbert E, et al, BEST investigators. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. J Am Coll Cardiol. 2003;42:914-22.
110. Bauters C, Lamblin N, McFadden EP, Van Bell E, Millaire A, DeGroote P. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. Cardiovasc Diabetol. 2003;2:1-16.

111. Bartnik M, Malmberg K, Ryden L. Managing heart disease. Diabetes and the heart: compromised myocardial function: a common challenge. Eur Heart J Suppl. 2003;5 Suppl B:33-41.
112. Szabo C. PPAR as a drug target for the therapy of diabetic cardiovascular dysfunction. Drugs News Perspect. 2002;15:197-205.
113. Hardin N. The myocardial and vascular pathology of diabetic cardiomyopathy. Coronary Arter Dis. 1996;7:99-108.
114. Brunetti P, Perriello G. Hyperglycemia as cardiovascular risk in type 2 diabetes. En: Hâncu N, editor. Cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. Berlin: Springer Verlag; 2003. p. 22-7.
115. Veresiu IA. Assesment of peripheral vascular disease. En: Hâncu N, editor. Cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. Berlin: Springer Verlag; 2003. p. 227-39.
116. Palumbo PJ, Melton LJ. Peripheral vascular disease in diabetes. En: diabetes care in America. 2nd ed. National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. NIH Publication. 1995:1468:401-8.
117. Zhou S, Dickinson LC, Yang Li, Decker EA. Identification of hydrazine in commercial preparations of carnosine and its influence on carnosine's antioxidative properties. Analyt Biochem. 1998;261:79-86.
118. Gribble FM, Ashcroft FM. Differential sensitivity of beta-cell and extrapancreatic Katp channels to glicacide. Diabetologia. 1999;42:845-8.
119. Diabetes Prevention Program Research Group. Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the diabetes prevention program. Diabetes Care. 2003;26:977-80.
120. Sarafidis P, Larasidis A, Nilsson P. Ambulatory blood pressure reduction after rosiglitazone treatment in patients with type 2 diabetes and hypertension correlates with insulin sensitivity increase. J Hypertens. 2004;22:1769-77.
121. González Juanetey JR, Grigorian Shamagian L. Beneficios potenciales de las glitazonas sobre la enfermedad cardiovascular en la diabetes. Situación actual y perspectivas de futuro. Adv Diabetol. 2005;21:108-17.
122. Choi D, Kim SK, Choi SH, Ko YG, Ahn CW, Jang Y, et al. Preventive effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27:2654-60.
123. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:1279-89.
124. Spanheimer R, Tan M, Yates J, on behalf of the PROactive Investigators. Effects of Long-Term Pioglitazone Therapy on Serum Lipid Profiles in High-Risk Type 2 Diabetes Patients: Result From the PROactive Study. Presentado en el World Congress of Cardiology. Barcelona, España, 2-6 Septiembre, 2006.
125. Heart outcomes prevention evaluation (HOPE) study investigators. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor Ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. N Eng J Med. 2000;342:145-53.
126. Heart outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators: Effects of Ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with Diabetes Mellitus: Results of the HOPE and the MICROHOPE substudy. Lancet. 2000;355:253-9.
127. Ravid M, Brosch D, Levi Z, Bar-Dayan Y, Ravid D, Rachmani R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. Ann Intern Med. 1998; 128:982-8.
128. Sano T, Hotter N, Kawamura T, Matsume H, Chaya S, Sasaki H, et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients: results of a 4 year prospective, randomized study. Diabet Med. 1996;13:120-4.
129. Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad M. Effective postponement of diabetic nephropaty with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbumniuria. Diabetes Care. 1997;20: 1576-81.
130. DREAM trial investigators. Effect of Ramipril on the Incidence of Diabetes. N Engl J Med. 2006;355:1-12.
131. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. Lancet. 2000;355:637-45.
132. Brenner BM, Cooper ML, Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al, for the RENAAL Study Investigators: effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with Type 2 diabetes nephropathy. N Engl J Med. 2001;342:861-9.
133. Pershadsingh HA. Treating the metabolic syndrome using angiotensin receptor antagonists that selectively modulate peroxisome proliferator-activated receptor γ. Int J Biochem Cell Biol. 2006;38:766-81.
134. Fujimoto M, Masuzaki H, Tanaka T, Yasue S, Tomita T, Okazawa K, et al. An angiotensin II AT1 receptor antagonist, telmisartan augments glucose uptake and GLUT 4 protein expression in 3T3-L1 adipocitos. FEBS Letters 2004;576:492-97.
135. Clemenz M, Frank J, Schupp M, Goebel M, Unger T, Kintscher U. The PPAR-γ activating ARB irbesartan stimulates expression of the insulin-signaling protein CAP and enhances insulin: induced glucose uptake. New Orleans, Louisiana: American Heart Association Scientific Sessions. November 7-10, 2004. [Abstract #3850]
136. Vitale C, Mercuro G, Castiglioni C, Cornoldi A, Tulli A, Fini M, et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. Cardiovasc Diabetol. 2005;4:6-8.
137. Derosa G, Cicero AF, Bertone G, Piccini MN, Fogari E, Ciccarelli L, et al. Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a 12-month, randomized, double blind study. Clin Therap. 2004;26:1228-36.
138. Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: A 12-month, randomized, double blind placebo study. Hypertension Res. 2004;27:264-47.
139. Miura Y, Yamamoto N, Tsunekawa S, Taguchi S, Eguchi Y, Ozaki N, et al. Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: metabolic and antiatherogenic consequences. Diabetes Care. 2005;28:757-8.
140. Carmena R, Ascaso JF. Dyslipidemia and cardiovascular risk in diabetes. En: Hâncu N, editor. Cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. Berlin: Springer Verlag; 2003. p. 22-7.
141. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. Diabetes Rev. 1997;5:294-315.
142. Pallardo Sánchez LF, Herranz de la Morena L. Prevención de la diabetes mellitus tipo 2 y de sus complicaciones microangiopáticas. Cardiovas Risk Factors. 2003;12:112-26.