

INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA

Aterosclerosis y diabetes mellitus. Revisión bibliográfica

Dr. Manuel Licea Puig

Licea Puig, M.: *Aterosclerosis y diabetes mellitus. Revisión bibliográfica.*

Se señala que la enfermedad macrovascular —arterias de mediano y grueso calibre— es la principal causa de mortalidad en los diabéticos en los países desarrollados. Los ataques coronarios y la enfermedad vascular periférica son más frecuentes en los diabéticos y suelen aparecer en ellos en edades más tempranas que en la población general. La patogenia de la aterosclerosis no está totalmente aclarada; en el proceso de su inicio y desarrollo es extremadamente complejo y regulado por factores genéticos y ambientales. Numerosos factores se han estudiado en la población general en relación con la aterosclerosis, como son lipoproteínas plasmáticas, hipertensión arterial, tabaquismo, ejercicio, obesidad, **stress**, tipo de patrón de personalidad, edad y factores genéticos, nutricionales y autoinmunes. En los diabéticos se suman otras condiciones propias del síndrome, tales como hiperglicemia, alteraciones hormonales —hormona del crecimiento, insulina, corticoides, catecolaminas y hormonas sexuales— y trastornos hematológicos. El desarrollo de la gerontología en los últimos años, sugiere que en el proceso de la aterosclerosis suceden importantes acontecimientos biológicos intrínsecos, los que son influenciados y modificados por el medio ambiente, el cual necesita un largo tiempo para hacer manifiesta clínicamente la aterosclerosis. Aún queda mucho por investigar en este campo.

INTRODUCCION

Estudios clínicos, epidemiológicos y anatomopatológicos han confirmado ampliamente la opinión de que la cardiopatía isquémica es más común entre los enfermos diabéticos.¹⁻⁴ Estas observaciones son más preocupantes aún, si tenemos en cuenta que las afecciones cardiovasculares se han convertido en las últimas décadas en el verdadero "mal del siglo veinte" y constituyen la principal causa de muerte en los países desarrollados.^{5,0}

Se ha comprobado que los accidentes cerebrovasculares, cardiopatía isquémica y las enfermedades vasculares periféricas son más frecuentes y aparecen en edades más tempranas en los diabéticos al compararlos con los no diabéticos.^{7,8} Al analizar en los diabéticos la influencia del tipo de tratamiento-insulina o compuestos orales hipoglicemiantes sobre la prevalencia de aterosclerosis, no parece que éstos determinen variaciones importantes. Menos comprensible resulta aún la observación,

del por qué se acelera la enfermedad vascular en los pacientes con tolerancia a la glucosa alterada.^{9,11}

Si aceptamos que el síndrome diabético tiene una causa heterogénea, o sea, es distinta para la diabetes tipo I (insulinodependiente) y la tipo II (no insulinodependiente), es lógico pensar que la patogenia de la aterosclerosis podría ser distinta para cada tipo de diabetes,^{12,13} lo que complicaría aún más el asunto.

Estudios anatomopatológicos comparativos han evidenciado que las lesiones del diabético aterosclerótico, no difieren de las del no diabético, aunque en el primero suelen ser más frecuentes y severas.^{3,14}

Un aspecto distintivo de la aterosclerosis en la diabetes tipo II y probablemente en la tipo I es su predilección por las arterias periféricas, en especial las de pequeño y mediano calibre localizadas por debajo de las rodillas.^{7,14,17} Para algunos autores existe una estrecha correlación entre la presencia de aterosclerosis de estas arterias y la duración de la diabetes: presencia de microangiopatía, hiperglicemia y de enfermedad coronaria y cerebrovascular.⁷ Otros asocian la aterosclerosis de las arterias periféricas por debajo de las rodillas con otros factores de riesgo como son: hipertensión arterial, hipercolesterolemia y hábito de fumar.¹¹

Los estudios radiográficos simples de los miembros inferiores de los diabéticos, han puesto en evidencia la frecuencia con que se observan calcificaciones arteriales lineales de la media (esclerosis de Mönckeberg). Se ha tratado de responsabilizar su aparición con la presencia de una de- nervación simpática de las arterias –neuropatía diabética autonómica la que sería causante de una degeneración de las células musculares lisas de la media.^{18,21}

Es nuestra intención en este trabajo comentar la participación de los factores de riesgo generales y de los específicos determinados por la diabetes en la patogenia de la aterosclerosis.

TEORIAS PATOGENICAS

Aunque los estudios clínicos, epidemiológicos, anatomopatológicos y experimentales han permitido elaborar algunas hipótesis para tratar de explicar la patogenia de la aterosclerosis en el diabético, el tema sigue siendo polémico y no existe aún una completa unidad de criterio: ninguna de las hipótesis por sí sola explica el desarrollo y evolución de la aterosclerosis.

La hipótesis infiltrativa es tal vez la más antigua; se le atribuye a los cambios de permeabilidad del endotelio vascular la causa que determina la infiltración excesiva de lípidos en la pared arterial, lo cual ocurre principalmente cuando existe aumento de los niveles plasmáticos de lípidos^{11,22} Sin embargo, no se ha podido producir experimentalmente, con el empleo de dietas para inducir infiltración lipídica vascular, lesiones similares a las observadas en el humano.²³ Esta hipótesis tampoco explica la presencia del incremento en el número de células, el exceso de colágeno ni el glicosaminoglican en el espacio extracelular.¹¹

La teoría de la incrustación postula que el material celular y extracelular de la placa de ateroma deriva de la actividad de las células de la pared vascular, las que migran dentro incrustando fibrina y otros materiales trombóticos.²⁴ La placa fibrosa constituye la lesión más patognomónica en la aterosclerosis. El acontecimiento clave en la iniciación y perpetuación de las placas fibrosas, lo constituye la proliferación de las células del músculo liso en la pared arterial. Esto es seguido por dos secuelas: la deposición de lípidos intracelulares y extracelulares, y la acumulación de componentes matrices extracelulares, los que incluyen colágeno, fibras elásticas y proteoglicanos.^{25,27}

La alteración ocurrida en el endotelio vascular, va seguida de descamación focal, alteración de la permeabilidad vascular, lo que condiciona la proliferación de las células del músculo liso en las arterias. Estas alteraciones pueden reproducirse experimentalmente cuando se produce una lesión química, mecánica o inmune sobre el endotelio vascular. Es necesaria la presencia de factores plaquetarios para inducir la proliferación de las células del músculo liso.^{25,27} En el mecanismo de producción de la proliferación celular se le ha dado importancia recientemente a la existencia de otras macromoléculas, entre las que se destacan las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Otros autores sugieren que además de la deposición de los lípidos en la musculatura lisa, las LDL pueden iniciar y perpetuar la lesión endotelial primaria.^{26,28} Diversos defectos del receptor de las LDL podrían explicar algunos casos de aterosclerosis prematura, como la que puede observarse en la hipercolesterolemia familiar.²⁹

La teoría monoclonal fue propuesta inicialmente por *Benditt*³⁰ y pone en evidencia la presencia de una excesiva proliferación de las células de la musculatura lisa de origen monoclonal. Las células proliferan como si fuesen neoplásicas. Esta teoría está sustentada por la presencia de una sola isoenzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD) en la placa ateromatosa de mujeres negras heterocigóticas, por tener la isoenzima G-6-PD unida al cromosoma X, a diferencia del resto de los tejidos normales que presentaba isoenzima A y B.^{30,31}

La teoría monoclonal no puede explicar por sí misma la acumulación de lípidos, la presencia de monocitos, macrófagos, o la preferencia de las placas de localizarse en determinados sitios anatómicos del árbol vascular.¹¹

*Martin y colaboradores*³² proponen una hipótesis en la que plantean que la aterogénesis es una función paradójica de la creciente actividad de las células blásticas de las arterias. Se considera que estos blastocitos ejercen un control de retroalimentación negativo sobre la multiplicación celular localmente y mediante la secreción de determinadas sustancias. Esta hipótesis refleja un fenómeno del proceso de envejecimiento y se basa en la capacidad de multiplicación finita de las células en proceso de envejecimiento en un medio de cultivo.³³

En la actualidad la teoría más popular sobre la aterosclerosis es la "respuesta a la lesión", la cual contiene muchos de los elementos planteados en las hipótesis anteriores.²⁷ Esta teoría se fundamenta en observaciones efectuadas en animales de experimentación donde se ha comprobado que la denudación de un área de endotelio

arterial determina un engrosamiento de la íntima, con acumulación de las células de la musculatura lisa y de la matriz extracelular.³⁴ Cuando se administra una dieta rica en colesterol, si la lesión se realiza a repetición, puede observarse también acúmulo, de lípidos intra y extracelular.³⁵

Las bases de la migración, proliferación y modulación de las células musculares lisas que siguen a la lesión no son conocidas del todo, aunque se ha tratado de implicar a los factores plaquetarios de crecimiento, a los macrófagos y a las células endoteliales.¹¹

FACTORES DE RIESGO DE LA ATEROSCLEROSIS

LÍPIDOS PLASMÁTICOS Y LIPOPROTEÍNAS

Desde hace mucho tiempo se conoce que la aterosclerosis representa la causa principal de afecciones cardiovasculares; entre los factores desencadenantes, el aumento de la concentración de lipoproteínas plasmáticas constituye un factor importante.⁹⁻¹¹ Se ha informado la presencia de lípidos depositados en las paredes arteriales de familias con hipercolesterolemia. También se ha comunicado que existe relación entre aterosclerosis e ingestión de dietas ricas en grasas saturadas. Estudios epidemiológicos han evidenciado que la hipercolesterolemia y la disminución de los niveles de HDL constituyen un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, tanto en la población diabética como en la no diabética.^{6,10,36,37} Está bien establecido que la diabetes mellitus es un factor importante de riesgo aterogénico y las anomalías lipídicas de esta enfermedad son indiscutiblemente frecuentes –hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia–, lo que ha hecho plantear la existencia de un mayor aumento en la incidencia de aterosclerosis coronaria en estos enfermos.³⁸⁻⁴⁰ A pesar de que la hipertrigliceridemia es más común en los diabéticos que en la población general, aún se discute si ella por sí misma constituye un factor de riesgo.⁴¹

Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Las LDL provienen del catabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y son consideradas con un elevado potencial aterogénico. Un intermediario normal en la conversión de las VLDL en LDL está constituido por las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL).^{38,39,42}

Se ha informado que altas concentraciones de LDL se asocian con aterosclerosis prematura, tanto en humanos como en animales de experimentación; este riesgo macrovascular aumenta aún más en el diabético.^{43,44} *Gaber y colaboradores*⁴⁵ investigaron la relación existente entre diabetes y LDL, comprobando la presencia de cifras elevadas de estas lipoproteínas. Resultados similares fueron obtenidos por *Howard y colaboradores*⁴⁶ en un grupo de diabéticos en edades comprendidas entre 20 y 35 años. *López-Virella y colaboradores*⁴⁷ hallaron una fuerte correlación inversa entre niveles de LDL y el control diabético. Esta misma correlación fue observada por *Steiner*⁴⁸ al estudiar los valores de betalipoproteínas y el grado de control en la diabetes. Sin embargo, *Eikeles y colaboradores*⁴⁹ y *Kennedy y colaboradores*⁵⁰ no

detectaron dicha correlación. Estudios realizados por nosotros^{6,39,40} coinciden con los de *Gaber y colaboradores*,⁴⁵ y *Lopes-Virella y colaboradores*,⁴⁷ y *Howard y colaboradores*⁴⁶ encontraron valores de LDL superiores a los respectivos controles en hombres y mujeres diabéticas.

Las LDL constituyen el principal vehículo para transportar el colesterol a los tejidos periféricos en el hombre; contienen aproximadamente las dos terceras partes del colesterol que se encuentra en el plasma. Es la partícula lipoproteica más relevante en la patogénesis de la aterosclerosis. El porqué las elevadas concentraciones de LDL es un factor aterogénico, aún no es bien conocido. Entre los mecanismos patogénicos que se han invocado para explicarlo se incluyen: daño de las células endoteliales causado por el acúmulo de lípidos y de los peróxidos presentes en las LDL, alteraciones en el metabolismo y función de las plaquetas, alteración de los macrófagos derivados de los monocitos y, por último, estimulación de la proliferación de las células de la musculatura lisa.^{44,51,53} En adición a los mecanismos descritos, se ha planteado también las modificaciones resultantes de la glicosilación no enzimática de las LDL y de las partículas remanentes, tales como las VLDL y las IDL.^{54,55}

Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Dos hechos fundamentales han motivado en los últimos años gran interés por el estudio de las HDL: su relación con la aterosclerosis y las importantes implicaciones que tienen las HDL en el metabolismo del resto de las lipoproteínas (quilomicrones, VLDL y LDL). Se ha comprobado que el contenido de colesterol de las HDL se hallaba significativamente disminuido en los sujetos con aterosclerosis, y esta disminución es independiente del colesterol total. También se ha constatado la existencia de una relación inversa HDL/aterosclerosis, hecho que ha motivado, se considere a las HDL un factor protector contra la aterosclerosis.^{56,57}

Las alfalipoproteínas o HDL corresponden a las lipoproteínas de alta densidad, oscilan en el rango de 1,063 a 1,210, contienen alrededor del 50 % de proteínas y 50 % de lípidos; de estos últimos, los más importantes son los fosfolípidos, que representan el 24 % de los lípidos totales, le sigue en orden de frecuencia el colesterol esterificado y el libre, 14 % y 3 % respectivamente, y por último los triglicéridos del 6 al 8 %.^{6,38}

La composición proteica de las HDL incluye dos grupos de apoproteínas (Apo), las A y las C. Las Apo A-I (70 %) y las A-II (20 %) constituyen alrededor del 90 % de la porción proteica total, aunque hay quien plantea que estas Apo están al menos en parte, no asociadas o pobremente asociadas con las HDL.⁵⁸ Algunas de las diferencias en el contenido de las HDL halladas en el humano pudieran estar relacionadas a cambios en los niveles y/o metabolismo de las dos Apo. En la enfermedad de Tangier – déficit familiar de HDL– la Apo A-I está casi ausente en el plasma, mientras que la cantidad de Apo A-II está reducida en el 6 %.⁵⁹

La familia Apo C (C-I, C-II y C-III) también se encuentra presente en el rango de densidad de las HDL, pero en cantidades relativamente pequeñas; igualmente se ha comprobado que las HDL también contienen Apo E.^{0,56,58}

Las concentraciones de HDL en los pacientes con diabetes mellitus son altamente variables, niveles subnormales se han informado en diabéticos insulino-dependientes no tratados o con un mal control metabólico, cifras que aumentan a la normalidad con el tratamiento y control adecuado. Los sujetos con hipertrigliceridemia e hiperglicemia marcada, o ambas situaciones, muestran también valores disminuidos de HDL.^{59,50}

En un estudio realizado por nosotros detectamos valores de HDL significativamente mayores en los hombres y mujeres controles al compararlos con los diabéticos^{39,40} lo que coincide con lo informado por *Gaber y colaboradores*⁴⁵ y *Schnonfeld y colaboradores*.⁶¹ A pesar de lo anterior otros investigadores informan resultados contradictorios al evaluar los niveles de HDL en la diabetes.^{62,63}

Durrington,⁶⁴ en 79 diabéticos insulino-dependientes, comprobó cifras elevadas de HDL al compararlas con las de 45 diabéticos no insulino-dependientes. *Howard y colaboradores*⁴⁶ encontraron niveles de HDL superiores a los controles en diabéticos de ambos sexos tratados con insulina. *Paisay y colaboradores*,⁶⁵ *Benrton*⁶⁶ y *Winggeerd y colaboradores*⁶⁷ hallaron que los diabéticos que tomaban sulfonilurea, tenían niveles de HDL más bajos que los controles, y al pasarse a estos diabéticos a tratamiento insulínico se incrementaban los valores de HDL. Resultados similares a éstos encontramos nosotros en nuestra serie.⁶

La insulina estimula la actividad de la lipasa lipoproteica —enzima lipolítica que se encuentra en el endotelio del lecho vascular periférico— facilitando la conversión de las lipoproteínas ricas en triglicéridos en lipoproteínas de alta densidad mediante la liberación de fragmentos ricos en colesterol y fosfolípidos." Estas observaciones podrían explicar el aumento observado de los niveles de HDL en diabéticos tratados con insulina, aunque debemos de aclarar que éstos no necesariamente tienen concentraciones de HDL lo suficientemente elevadas para protegerlos de la enfermedad aterosclerótica.⁶ *Nikkila*⁶⁰ sugiere que la insulino-deficiencia y la insulino-resistencia son situaciones que se acompañan de niveles disminuidos de HDL, los que pueden incrementarse cuando se impone un tratamiento adecuado,^{68,69} Estos resultados hacen postular que tal vez el aumento de la lipasa hepática en el diabético no insulino-dependiente pudiera contribuir a la disminución de las HDL. La glicosilación no enzimática de las HDL podría ser otra posible explicación.

En el rango de densidad de las HDL se han descrito dos subfracciones: la HDL2 con una densidad de 1,068-1,125, la que al parecer contiene partículas de 4 a 6 subunidades. Está constituida por el 60 % de lípidos y el 40 % de proteínas con un peso molecular de 260 000. La otra subfracción es la HDL3, con una densidad de 1,125-1,210 y un peso molecular de 175 000, del cual el 55 % se atribuye a las Apo; contiene, a diferencia de la HDL2, de 3 a 4 subunidades. Las razones lecitina/esfingomielina y colesterol esterificado/colecsterol libre, son mayores en la HDL3; en cambio, la composición en fosfolípidos es mayor en la HDL2.^{6,56,58}

Gofman y colaboradores,⁷⁰ en un estudio durante 10 años, encontraron que la concentración media de HDL2 en hombres que padecían de enfermedad coronaria, era el 32 % más bajo que los controles, mientras que la de HDL3 era sólo del 8 %.

En diabéticos con pobre control se ha encontrado disminución de la HDL^{71,72}. En un estudio realizado por nosotros, las subfracciones HDL2 y HDL3 obtenidas en mujeres fueron mayores que en los hombres normales. También observamos que existían diferencias significativas en lo que respecta a la HDL2, cuando se analizaron los hombres obesos y diabéticos con respecto a sus controles; sin embargo, no detectamos diferencias significativas cuando comparamos las mujeres obesas con sus respectivos controles.^{6,39,40}

La concentración de HDL, en particular la subfracción HDL2 es regulada por dos enzimas lipolíticas endoteliales, la lipasa lipoproteica y la lipasa hepática, ambas insulino-sensibles (tablas 1, 2 y 3).

Tabla 1. *Papel fisiológico de las HDL*

- Aclaramiento de triglicéridos plasmáticos
- Esterificación del colesterol
- Extracción del colesterol depositado en los tejidos
- Regulación de la unión de las LDL a su receptor de membrana
- Transporte del colesterol al hígado para su catabolismo y eliminación por vía biliar

Tabla 2. *Factores que aumentan los niveles de HDL*

- | | |
|-------------------------------------|----------------------------------|
| — Sexo femenino | — Estrógenos |
| — Dieta vegetariana | — Acido nicotínico |
| — Ejercicio físico | — Clofibrato |
| — Reducción del peso corporal | — Heparina |
| — Consumo moderado de alcohol | — Estimulantes beta-adrenérgicos |
| — Hiperalfalipoproteinemia familiar | — Hidrocarburos clorinados |
| — Insulina | — Difenilhidantoína |

Tabla 3. *Factores que disminuyen los niveles de HDL*

- | | |
|--------------------------------------|---------------------------------|
| — Sexo masculino | — Hipoalfalipoproteína familiar |
| — Déficit de lipasa de lipoproteínas | — Dieta rica en carbohidratos |
| — Déficit de Apo C-II | — Dieta grasa polisaturada |
| — Hipertrigliceridemia familiar | — Tabaco |
| — Déficit de insulina | — Progestágenos |
| — Insulinorresistencia | — Andrógenos |
| — Enfermedad de Tangier | — Hidroclorotiazida |
| — Diabetes | — Probucof |
| — Obesidad | — Betabloqueantes |
| — Enfermedad coronaria | — Antihipertensivos |
| — Uremia crónica | — Hipoglicemiantes orales |

Lipoproteínas ricas en triglicéridos

Las principales lipoproteínas ricas en triglicéridos en el hombre las constituyen los quilomicrones y las VLDL. En adición las partículas remanentes (IDL) pueden estar presentes en la circulación, en particular después de una ingesta de comida grasa. Pueden encontrarse también en concentraciones patológicas en las hiperlipoproteinemias tipo III.⁶

Existen discrepancias sobre el verdadero significado de las VLDL como factor de riesgo, dado que las concentraciones de triglicéridos séricos están altamente correlacionadas con el nivel de VLDL. Ambos indicadores pueden intercambiarse de igual manera con las LDL y el colesterol sérico. Para algunos autores el riesgo derivado del aumento de las VLDL es secundario, o sea, no constituye un factor de riesgo independiente;^ sin embargo, existen numerosas investigaciones que demuestran que el incremento de las VLDL constituye un factor de riesgo primario o secundario. Estudios de supervivencia de infarto del miocardio han puesto en evidencia una mayor prevalencia de hipertrigliceridemia en los mismos.^{25,74,77}

Las partículas remanentes son más pequeñas que la lipoproteína que les dio origen y son sustancialmente ricas en colesterol; constituyen un producto intermedio normal en la conversión de VLDL en LDL, por lo que se sugiere que sean tóxicas para la pared vascular y aceleren de forma importante el desarrollo de aterosclerosis.⁷⁶ Estas partículas han sido constatadas en el plasma de pacientes con insuficiencia renal,⁷⁷ dísbetalipoproteinemia⁷⁸ e hipercolesterolemia familiar,⁴² entidades todas capaces de favorecer el desarrollo de aterosclerosis prematura.

La acumulación de las partículas remanentes se ha tratado de explicar por una disminución de la lipasa lipoproteica, incremento en el recambio de las Apo B, disminución de la HDL2 o alteraciones en la estructura de los receptores de las lipoproteínas."

HIPERTENSION ARTERIAL

Son varios los autores que señalan una mayor frecuencia de hipertensión arterial en los diabéticos,^{2,4,79,80} para otros es muy discutida esta asociación. Los informes de las diferentes series provocan perplejidad por lo variable de los resultados. La hipertensión arterial incrementa la prevalencia de aterosclerosis tanto en los diabéticos como en los no diabéticos, aun en aquéllos sin nefropatía diabética.⁴⁸¹⁻⁸³

La mayoría de las series en nuestro país exhiben una frecuencia alta de hipertensión en los diabéticos. *Amaro*⁸⁴ halló el 20 %, *Díaz*⁸⁵ el 25 %, *Fernández y colaboradores*⁸⁶ el 22,1 %, *Crespo*⁸⁷ el 20,8 % y *Ucea*⁸³ el 39,5 %. Fue mayor la hipertensión en los diabéticos de 50 o más años (tabla 4).

En el informe de *Framingham*⁹ los niveles de presión sanguínea fueron significativamente mayores en los diabéticos, al compararlos con la población general; también hubo un exceso relativo en las mujeres diabéticas. *Goodkin*,⁸⁸ en un estudio de seguimiento de 20 años, halló una alta mortalidad en los diabéticos, al compararlos con los no diabéticos similares en el grado de hipertensión, y concluye en que el pronóstico es significativamente desfavorable en el diabético con hipertensión arterial.

Tabla 4. Hipertensión arterial

Referencia	N	Diabéticos No. hipertensos	%
Amaro ⁸⁴	250	50	20,0
Díaz y Mateo de Acosta ^{*85}	24	6	25,0
Suárez ³	302	82	27,1
Fernández y colaboradores ⁸⁶	217	59	22,1
Crespo ^{*87}	120	25	20,8
Licea ⁴	200	79	39,5

	N	Población general No. hipertensos	%
Castellanos ⁸⁹	999	217	21,7
Yee ^{*83}	4 344	236	5,4
Deschappelle y Dueñas ^{*90}	2 365	387	16,3
Macías ⁸³	6 635	1 026	15,4

* Urbano-rural

HABITO DE FUMAR

Uno de los factores de riesgo vascular más estudiado es el hábito de fumar. El resultado de investigaciones epidemiológicas y clínicas indica que existe una relación positiva entre el hábito de fumar y la cardiopatía isquémica.^{89,91} El mecanismo fisiopatológico de su acción no ha sido aún totalmente aclarado. Se plantea que la nicotina por su efecto vasoconstrictor y taquicardizante puede ser capaz de desencadenar accidentes cardiovasculares agudos.⁹² El monóxido de carbono y la hipoxia pueden actuar desfavorablemente y facilitar la penetración de lípidos en la pared vascular y aumentar la permeabilidad del endotelio vascular.^{93,94}

*Beach y colaboradores*⁹⁵ observaron aterosclerosis obliterante en el 100 % de los diabéticos tipo I y en el 86 % al 91 % de los diabéticos tipo II con historia de hábito de fumar, a diferencia de los no fumadores, en los que se comprobó en los diabéticos tipo II en el 6 %-7 %, y en ningún caso de diabético tipo I.

Nosotros⁴⁰ comprobamos que los valores de HDL fueron significativamente más bajos en los sujetos obesos y diabéticos fumadores de ambos sexos. *Carrison y colaboradores*⁹³ demostraron la existencia de una elevación de los índices de LDL y VLDL con una disminución de los niveles de HDL en fumadores.

Si se tiene en consideración la común asociación de la obesidad y los trastornos del metabolismo lipídico en los diabéticos, está más que justificado luchar por erradicar el hábito de fumar en ellos.

ACTIVIDAD FISICA

La influencia del ejercicio físico sobre el desarrollo de la aterosclerosis es un tema largamente debatido. Algunos estudios sugieren que la práctica regular de ejercicio puede disminuir la incidencia de cardiopatía isquémica en la población general.⁹⁶ En el trabajo efectuado en Israel por *Brunner y colaboradores*⁹⁷ se demuestra que el ejercicio ejerce un efecto beneficioso, como protector en la prevención de la cardiopatía isquémica primaria o secundaria. El ejercicio también ha mostrado ser capaz de actuar favorablemente sobre los niveles de HDL, colesterol, triglicéridos e insulina plasmática, así como sobre la presión arterial y la tolerancia a la glucosa."

Autores como *Schneider y colaboradores*⁹⁸ plantean que la práctica de ejercicio físico 3 veces por semana de forma sistemática, disminuye los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y normaliza la actividad fibrinolítica del plasma. Sin embargo otros trabajos han mostrado resultados contradictorios.⁹⁹

OBESIDAD

Estudios epidemiológicos realizados utilizando análisis multivariado sugieren que la obesidad es un riesgo vascular menor adicional, el cual sólo se agrava cuando se asocia con otros factores de riesgo, tales como hipertensión e hipercolesterolemia.¹⁰⁰

*Jarret*² señala que la obesidad no parece añadirse al riesgo de enfermedad coronaria asociado con la diabetes. *Hayward y Lucena*¹⁰¹ no comprobaron efectos adversos patentes de la obesidad, en el momento del diagnóstico sobre la mortalidad ulterior, aunque la mortalidad de la enfermedad coronaria no fue específicamente examinada.

*Cramer y colaboradores*¹⁰² investigaron la relación de algunos factores de riesgo con la aterosclerosis en 224 pacientes, los cuales fueron sometidos a angiografía coronaria, y no encontraron correlación entre adiposidad y lesiones coronarias.

En la diabetes tipo II es muy frecuente la obesidad.¹⁰³ En los obesos también es alta la incidencia de hipertrigliceridemia, hiperinsulinismo y disminución de las cifras de HDL plasmática, así como alteración del índice estradiol/testosterona, lo que aumenta el riesgo en los obesos.^{6,11,25,39,40,104}

*Fleinheimer y colaboradores*¹⁰⁵ concluyen en su trabajo que la enfermedad vascular es más común en los diabéticos que han ganado peso en la vida adulta. Sin embargo, aún son escasas las publicaciones sobre el efecto de la obesidad en la enfermedad vascular en los diabéticos, para poder afirmar si en realidad constituye un factor independiente.

STRESS Y PATRON DE CONDUCTA

En los últimos años se le ha prestado mucha atención a la interacción existente entre *stress*, patrón de conducta y aterogénesis. Estudios experimentales en animales han demostrado que si se estimula eléctricamente y de forma mantenida

el hipotálamo lateral en ausencia de hipertensión y de alteraciones de los lípidos sanguíneos, se desarrolla lesiones coronarias que recuerdan morfológicamente a los ateromas del humano.¹⁰⁶

Desde el año 1955 se comenzó a trabajar sobre posible relación de los patrones de conducta A y B con la cardiopatía coronaria, y la mayoría de los autores opinan que el tipo A tiene predisposición a padecer cardiopatía coronaria. El patrón de conducta tipo A es un complejo particular de emoción y acción observado en el individuo comprometido en una lucha enconada y relativamente crónica para obtener un número casi siempre excesivo de cosas o personas en este mismo ambiente. Rara vez desespera, ya que confía en ganar la lucha. El paciente tipo A muestra rasgos^ de una personalidad vigorosa, agresiva, ambiciosa, impaciente y a menudo con un fuerte sentido de apremio o urgencia temporal. Las características í del patrón de conducta tipo A pudieran resumirse en tres aspectos fundamentales: pluralidad de metas, urgencia temporal y relaciones interpersonales conflictivas.

A diferencia del tipo anterior, el B carece de rasgos tan relevantes en su personalidad, no entablan conflictos con el tiempo ni con otras personas, y, en consecuencia, se hallan libres de toda clase de apremio o urgencia.¹⁰⁷⁻¹¹⁰

FACTORES GENETICOS

En el brazo corto del cromosoma 11, en una región polimórfica, se ubica el gen de la insulina (alelo U). Parece ser más frecuente este alelo en los diabéticos tipo II y en los no diabéticos con enfermedad macrovascular.¹¹¹ A pesar de que los estudios en este campo son escasos, los resultados obtenidos hasta ahora, hacen sugerir que el alelo U pudiera representar un marcador genético de aterosclerosis.^{112,113}

Estudios efectuados por *Jowett y colaboradores*¹¹⁴ señalan un incremento en la aparición del alelo U en pacientes con hipertrigliceridemia. Posteriormente, estos mismos autores notaron una alta prevalencia del genotipo UU en intolerantes a la glucosa.

Debido a la asociación de hiperinsulinismo y enfermedad arterial, resulta interesante el estudio del patrón de secreción de insulina de estos pacientes.

Es importante señalar que el alelo U no es el único elemento a tener en cuenta en relación con el incremento de la frecuencia de enfermedad macrovascular en el diabético tipo II. En diabéticos sin este alelo (genotipo LL), la enfermedad macrovascular, no obstante, es tres veces más común (27 % contra 8 %) que en los controles.¹¹²

FACTORES INMUNES

Minick y colaboradores^{115,116} y *Klimov y colaboradores*¹¹⁷ han presentado evidencias de que la lesión inmunológica puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis. La lesión inmunológica de la pared vascular determina la formación de inmunocomplejos, los que son más comunes en los diabéticos tipo I; su formación ha sido relacionada con el empleo de insulina exógena

porcina o bovina o con aquéllas contaminadas con impurezas. La presencia de inmunocomplejos no sólo puede atribuirse al empleo de insulina, pues se ha comprobado su existencia en diabéticos tipo I antes del inicio del tratamiento insulínico.^{11^ 120} La inyección de una proteína extraña a animales sometidos a una dieta aterogénica es capaz de producir daño sobre la pared vascular, y determinar el desarrollo de una aterosclerosis más severa que la lograda con dieta solamente. Otros factores de riesgo pueden actuar sinérgicamente con el factor inmunológico, como es el caso de la hipercolesterolemia."

En diabéticos con retinopatía y proteinuria, así como en los que presentan arteriopatía periférica, se ha constatado niveles elevados de inmunocomplejos circulantes. Como es lógico suponer, las concentraciones de inmunocomplejos son menores cuando se emplean insulinas altamente purificadas.^{118,119}

VIRUS

Acumulación de lípidos y colesterol intracelular y extracelular se ha observado en cultivos de células infectadas con virus del herpes; estos experimentos han hecho sugerir que este virus pudiera tener alguna participación en el desarrollo de la aterosclerosis.^{121,122} A favor de esta hipótesis aboga el hecho de que la neurlinfomatosis o enfermedad de Marek es producida por el virus del herpes¹²³ y se ha informado, además, la existencia de una relación entre esta enfermedad y la aterosclerosis.¹²⁴ En un niño de 4 años de edad, afecto de una enfermedad de inclusión de citomegalovirus, se comprobó en el estudio necrópsico una marcada aterosclerosis de las arterias pulmonares¹²⁵ Estos resultados obligan a profundizar en el verdadero papel de los virus en el inicio y evolución de la aterosclerosis.

ACIDOS GRASOS UBRES (AGL) Y CUERPOS CETONICOS

En los pacientes diabéticos con pobre control metabólico es común observar concentraciones elevadas de AGL, tanto en el tipo I como en el II; también ello se ha comprobado en sujetos con tolerancia a la glucosa alterada, obesos. Los AGL son capaces de alterar la membrana celular, lo que hace pensar que puedan tener participación en la patogenia de la aterosclerosis.^{126,128}

Estudios experimentales en ratas y en humanos parecen demostrar que los AGL son capaces de producir lesiones de las células endoteliales, y por ende, tener relación con los mecanismos responsables del inicio de la aterosclerosis.^{127,128} También se ha informado que las altas concentraciones de AGL son capaces de incrementar la degradación de prostaciclina.¹²⁹

Experimentalmente se ha comprobado que la infusión endovenosa de aceto-acetato al 0,2 mM es capaz de producir daño en las células de la musculatura lisa y del endotelio arterial, lo que debe tenerse en cuenta en la patogenia de la aterosclerosis como otro factor que se debe considerar.¹³⁰

EDAD

*Kessler*¹³¹ señala un riesgo excesivo de muerte en los diabéticos, el cual aumenta al máximo entre los 30 y 35 años de edad. Además se plantea que la expectativa de vida está disminuida en aquellos diabéticos que comenzaron en la juventud.⁸⁸

Existen informes que ponen en evidencia que la enfermedad aterosclerótica cardíaca ocasiona un mayor número de muertes al compararla con la población general. Estos argumentos, entre otros, han determinado que se valore la edad como un factor en el inicio y desarrollo de la aterosclerosis.

FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD VASCULAR PROPIOS DE LA DIABETES MELLITUS

HIPERGLICEMIA

Estudios epidemiológicos han aportado evidencias contradictorias en relación con el papel que puede desempeñar la hiperglicemia en el desarrollo de las lesiones macrovasculares en el diabético; sin embargo, la hiperglicemia es significativamente más elevada en sujetos con enfermedad vascular que en aquellos sin ella.^{80,132}

*Kingsbury*¹³³ demostró la existencia de una asociación directa entre intolerancia a la glucosa y el grado de aterosclerosis. Evaluó la severidad de la aterosclerosis por arteriografía y encontró asociación entre la severidad de la misma y los niveles de glucosa sanguínea, independientemente de la edad, en un grupo de pacientes con claudicación intermitente. Se ha informado una alta frecuencia de respuesta anormal a la prueba de tolerancia a la glucosa (PTG) en pacientes con claudicación intermitente.¹³⁴ Por el contrario, otros autores opinan que la reducción de los niveles de glicemia no influye significativamente en la mortalidad por aterosclerosis. Algunos plantean que no existen diferencias tan marcadas en el incremento de la enfermedad macrovascular en el diabético, al compararlo con la población general, lo que hace sugerir que la hiperglicemia aislada no sería la única causa del aumento de la frecuencia de aterosclerosis, por lo que es necesario tener en consideración otros factores de riesgo adicionales asociados.¹¹

La hiperglicemia mantenida pudiera constituir un factor aterogénico por varios mecanismos; a través de la reducción de los niveles 2:3 DPG (difosfoglicerato), con la consiguiente hipoxia hística,¹³⁵ es capaz de alterar el metabolismo o la función del endotelio celular.¹³⁶ El incremento de los niveles de sorbitol determina un aumento del contenido celular de agua, lo que se traduce en la pared arterial por una disminución de su oxigenación.¹³⁷ Otro fenómeno dependiente de la hiperglicemia lo constituye el aumento de la glicosilación no enzimática de las proteínas, lo que se pone en evidencia no sólo en la hemoglobina y albúmina, sino también en otras proteínas circulantes e hísticas.¹³⁸⁻¹⁴⁰

De todo lo anterior se puede concluir que la hiperglicemia puede constituir un factor aterogénico, por el efecto que sobre las proteínas circulantes, membrana de las células

endoteliales y otros constituyentes de la pared vascular, puede producir.

La hiperglicemia es sólo un marcador bioquímico en el diabético, y en estos pacientes otras anomalías acontecen, las cuales son capaces de influir también en el desarrollo de la enfermedad macrovascular.

HORMONA DEL CRECIMIENTO

La literatura médica describe niveles plasmáticos elevados de hormona del crecimiento (GH) en diabéticos –tipo I y II– con mal control metabólico.^{25,126} Varios estudios comunican que el factor proliferativo presente en el suero de los diabéticos no corresponde a la glucosa, insulina, cetonas, aminoácidos o ácidos grasos libres. Se identificó por estudios especiales –diálisis y ultracentrifugación– que se trataba de una sustancia con un peso molecular entre 3 000 y 30 000 daltons.^{141,142}

*Ledet*¹⁴³ demostró que el suero de pacientes diabéticos es capaz de causar proliferación de las células miomediales de la aorta de conejos, en cultivos, y comprobó que la GH provoca una proliferación similar. Estos resultados sugieren que esta hormona tiene evidentemente un efecto sobre las células miomediales de la arteria. Recientemente se ha sugerido que la GH induce a la producción de somatomedina C en cultivo de fibroblasto.¹⁴⁴ *Lec/et*¹⁴⁵ evaluó también los efectos de la somatomedina A y B sobre el patrón de proliferación de cultivo de células miomediales, y no encontró ningún efecto sobre ellas. Por otra parte, el tratamiento insulínico de la diabetes experimental previene la proliferación de las células miomediales de las arterias coronarias.

INSULINA

Algunos investigadores opinan que la insulina es un importante factor aterogénico. Las evidencias están basadas en estudios epidemiológicos y de experimentación animal.^{146,150} Se ha descrito en sujetos con cardiopatía isquémica,¹⁵¹ enfermedad cerebrovascular¹⁵² y vascular periférica^{133,153} niveles de insulinemia elevados, independientemente de que se tratasen de obesos o intolerantes a la glucosa.^{146,147} Para algunos autores existen elementos de juicio para plantear que el hiperinsulinismo es capaz de preceder clínicamente la enfermedad vascular isquémica y que constituye un factor de riesgo, independientemente de las cifras de colesterol, presión sanguínea o niveles de glucosa.¹⁴⁷

La mayoría de los estudios que describen haber hallado relación entre insulinemia y complicaciones vasculares, han sido realizados en la población general, y han utilizado para ello la sobrecarga de glucosa oral como estímulo para la secreción pancreática de insulina.^{148,150} El estudio de *Busselton*⁴⁹ mostró una asociación positiva entre insulinemia y cardiopatía isquémica. *Pyorala*^{UK} publicó dos estudios de seguimiento; en el primero examinó 5 728 hombres y 5 224 mujeres, en edades comprendidas entre 30 y 59 años, por un período de 4 años, y no encontró relación entre insulinemia y mortalidad por cardiopatía isquémica, ni aumento de la incidencia de infarto del miocardio. En un segundo estudio de seguimiento en 1 326 policías de Helsinki, no diabéticos y mayores ,

de 30 años por un período de 10 años, encontró una relación positiva entre infartos cardíacos no fatales y mortalidad de causa cardiovascular, con los niveles de insulinemia, a la primera o segunda hora después de la sobrecarga de glucosa.¹⁴⁸ *Ducime- tiere y colaboradores*¹⁵⁰ en un estudio prospectivo por un período de 63 meses en 7 246 obreros no diabéticos, en edades de 43 a 54 años y sin complicaciones al inicio, encontraron que tanto los niveles de insulinemia como el cociente insulina/glucosa en ayunas estaban relacionados positivamente con la aparición de infartos cardíacos no fatales, independientemente de otros factores de riesgo.

Stout,¹⁵⁴ informa una asociación positiva entre insulinemia y aterosclerosis y *Santen y colaboradores*¹⁵⁵ la halló entre insulinemia y el coeficiente insulina/glucosa. *Navarro y Díaz*¹⁵⁶ estudiaron un pequeño grupo de diabéticos no insulino dependientes y encontraron asociación entre cardiopatía isquémica y niveles elevados de insulina. Recientemente nosotros estudiamos a 65 hombres y 105 mujeres no insulino dependientes en edades de 40 a 60 años, en los cuales se determinó insulinemia en ayunas y dos horas después de un desayuno estandarizado, y no pudimos demostrar que el hiperinsulinismo en nuestros diabéticos aumentara el riesgo vascular. *Perich y colaboradores*¹⁵⁷ comunican la asociación de valores elevados de insulina plasmática y una mayor frecuencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes mayores de 50 años con tolerancia a la glucosa alterada.

Es interesante hacer algunas consideraciones en relación con las diferencias encontradas entre nuestro estudio¹⁵⁶ y otras series. Una posible explicación del hecho de no encontrar una relación positiva entre cardiopatía isquémica e hiperinsulinismo, sería que los pacientes seleccionados por nosotros eran diabéticos no insulino dependientes, con una larga evolución de su enfermedad, y el estímulo pancreático utilizado por nosotros lo consideramos más fisiológico y quizás podría influir en la respuesta insulínica. Debemos aclarar que la mayoría de los estudios en relación con la insulinemia y las complicaciones vasculares han sido realizados en sujetos normales, en los cuales es de esperar una respuesta pancreática al estímulo glucosado más intenso. Pensamos que es necesario realizar estudios más cuidadosos en su diseño en los que se tengan en consideración algunos de nuestros planteamientos, para poder llegar a conclusiones definitivas.

GLUCOCORTICOIDES

Las concentraciones elevadas de glucocorticoides plasmático, secundario a un hipercortisismo endógeno o a la administración exógena crónica, son capaces de contribuir al desarrollo de la aterosclerosis, explicable por el aumento de la tensión arterial y la presencia de hipercolesterolemia e hiperinsulinismo.^{158,159} En diabéticos con cetoacidosis se han comprobado niveles elevados de cortisol plasmático. Algo similar ocurre en aquéllos con mal control metabólico, o cuando son sometidos a un ejercicio físico u otro síres.^{160,161} Los glucocorticoides son capaces *in vitro* de estimular la síntesis de glicosaminoglican en cultivos de células de músculo liso y de inhibir la producción de prostaciclina por el tejido vascular.¹¹

A pesar de lo señalado, aún se conoce poco acerca de la relación del hipercortisolismo endógeno o exógeno sobre el desarrollo de las complicaciones macrovasculares en el diabético, y se impone el desarrollo de estudios capaces de dar respuesta a estas interrogantes.

CATECOLAMINAS

Se han comprobado niveles elevados de catecolaminas –epinefrina y norepinefrina– en diabéticos con mal control metabólico, los que retornan a la normalidad al imponer un tratamiento adecuado. Durante la cetoacidosis y el ejercicio también se ha constatado valores altos de catecolaminas.^{25,162} La participación de estas hormonas en la patogenia de la aterosclerosis aún no está del todo aclarada. En experimentación animal se ha observado que la administración exógena de epinefrina aumenta los niveles de colesterol, lo que ha hecho pensar que en el humano la epinefrina pudiera ser un mediador de la hipercolesterolemia inducida por el *stress*.^{163,164}

Otros investigadores consideran que las catecolaminas podrían ser responsables del incremento de la prevalencia de hipertensión arterial en los diabéticos.¹⁶⁵ Los altos niveles de catecolaminas pueden promover *in vitro* la agregación plaquetaria y la liberación de prostaglandinas,¹⁶⁶ mecanismos todos con potencial aterogénico.

HORMONAS SEXUALES

La participación de los estrógenos y andrógenos en la patogenia de la aterosclerosis es un tema interesante y controversial. Antes de la menopausia la mujer tiene índices de triglicéridos y de colesterol total más bajos que el hombre y, además, niveles de HDL, en particular de la subfracción HDL₂, más elevados. Es por ello que durante este período, la mortalidad y morbilidad cardiovascular en la mujer es menor, pero después de la menopausia natural o quirúrgica, la mortalidad por causas cardiovasculares aumenta en la mujer e iguala a la del hombre.^{6,39-40}

La administración exógena de estrógenos sintéticos es asociada con hiperlipidemia e infarto del miocardio independientemente del sexo.^{167,168} Sin embargo, la administración exógena de estrógenos naturales a mujeres menopáusicas es capaz de normalizar los niveles de (HDL₂) a las cifras premenopáusicas.⁶ Existen estudios que han evaluado el comportamiento del estradiol (E) y testosterona endógena (T) en los hombres que han tenido infarto del miocardio, y se ha comprobado en ellos, un incremento del estradiol plasmático o de la relación E/T.¹⁶⁹ Modificaciones en esta relación se han observado también en adolescentes obesos. *Phillips*¹⁶⁹ encontró una correlación positiva del índice E/T con la glucosa y la respuesta insulínica durante una PTG oral. Estos resultados sugieren la existencia de un posible mecanismo para la tolerancia a la glucosa alterada y los trastornos de la insulinosекреción en hombres con aterosclerosis prematura.¹⁷⁰

El mecanismo exacto por medio del cual actúan las hormonas sexuales en el desarrollo de la aterosclerosis, aún no es del todo conocido; se sugiere que sea a través de las modificaciones que sobre los lípidos plasmáticos, glicemia e insulina son capaces

de ocasionar,^{169,170} o por la acción inhibitoria del estrógeno sobre la síntesis de procolágeno.¹¹

FACTORES DE CRECIMIENTO

Han sido descritos otros factores de crecimiento que pueden tener participación en la patogenia de la aterosclerosis. Algunos de ellos no están totalmente caracterizados, pero no por ello se les resta importancia. Se han señalado los siguientes: factor de crecimiento epidérmico (urogastrone), de los fibroblastos, de los nervios y el factor de crecimiento parecido a la insulina (insulina-like) de los que se han descrito dos: el IGF₁ y el IGF₂.^{25,171}

Ha recibido también atención un factor de crecimiento, el cual deriva de las plaquetas (PDGF).¹⁷¹ El mismo es liberado de los gránulos de las plaquetas cuando éstas se agregan o adhieren al endotelio vascular dañado. Es considerado un potente modulador del crecimiento de las células de la musculatura lisa vascular. También se le ha atribuido a la somatomedina una participación en el desarrollo de la aterosclerosis. Estudios recientes señalan que la somatomedina C es idéntica a la IGF₁,¹⁷² sin embargo, la naturaleza de la somatomedina A aún no está bien precisada. En los diabéticos con mal control metabólico se han informado niveles elevados de IGF₁, los cuales vuelven a la normalidad con un tratamiento insulínico adecuado.^{173,174}

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS EN EL DIABETICO

Teorías recientes sobre la patogenia de la aterosclerosis le han atribuido una participación importante a algunas alteraciones de los mecanismos homeostáticos normales, coagulación, fibrinólisis y función plaquetaria. Determinadas anomalías en este sistema suelen observarse con frecuencia en el síndrome diabético, las que pasaremos a señalar a continuación.

Hiperfibrinogenemia y disminución de la fibrinólisis

Algunos autores han informado niveles de fibrinógenos más elevados en diabéticos como grupo al compararlos con sujetos normales; resultados similares se han comprobado en diabéticos con enfermedades cardiovasculares.^{175,176} En diabéticos tipo I, independientemente del sexo, se han comunicado valores de fibrinógeno plasmático en ellos elevados; algo similar ocurrió en las mujeres diabéticas tipo II.¹⁷⁷ Otros informan contradictoriamente disminución del fibrinógeno plasmático en los diabéticos.^{2,177} En adición a lo anterior, se ha descrito también glicosilación del fibrinógeno en diabéticos insulino dependientes.¹⁷⁸ Las diferencias encontradas en las distintas series en relación con la variabilidad de los resultados, podrían explicarse por algunas alteraciones fisiológicas que pueden afectar la fibrinólisis, tales como edad, ejercicio, *stress* y obesidad.¹⁷⁹

Existen estudios que ponen en evidencia que los diabéticos como grupo exhiben una actividad fibrinolítica disminuida, al compararlos con sujetos normales, lo que es más evidente en aquéllos con cardiopatía isquémica demostrada electrocardiográficamente.

"Fuller y colaboradores"¹⁸⁰ encontraron que la actividad fibrinolítica estuvo significativamente disminuida en mujeres con diabetes tipo I, al compararla con las no diabéticas; también fue significativamente baja en ambos sexos en los diabéticos tipo II. Estudios de seguimiento para evaluar la actividad fibrinolítica en los diabéticos tratados con compuestos orales hipoglicemiantes –sulfonilures o biguanidas– muestran que los mismos no son capaces de reducir la actividad fibrinolítica en ellos.⁸

Papel de las plaquetas en la diabetes mellitus

Las plaquetas sanguíneas desempeñan un importante papel en el desarrollo de la aterosclerosis y en sus complicaciones, por cuanto son capaces de inducir alteraciones en el endotelio al intervenir en el desarrollo de trombos, en respuesta de la sangre a la pared del vaso dañado, y estimular la proliferación de las células musculares lisas como resultado del daño endotelial.

1. Adhesividad plaquetaria

En la diabetes las lesiones vasculares son muy comunes. En este síndrome existen anomalías en la interacción plaquetas-pared; algunas de ellas podrían desempeñar un papel importante en el desarrollo de la microangiopatía y de la trombosis.¹⁸¹ Existen estudios que han puesto en evidencia un aumento de la adhesividad plaquetaria en los diabéticos, incluso se ha planteado que puede comprobarse aun antes de que la enfermedad vascular se haga clínicamente evidente.^{182,183} La evaluación de diabéticos con cardiopatía isquémica comprobada y con afectación microvascular ha mostrado aumento de la agregación plaquetaria. Por lo general estos estudios se han ejecutado en diabéticos insulino dependientes.

2. Agregación plaquetaria

La mayoría de los estudios sobre agregación plaquetaria se han efectuado con difosfato de adenosina, aunque se han comunicado resultados positivos con el empleo de adrenalina y también con ácido araquidónico, precursor de las prostaglandinas.¹⁸¹ A pesar de estos resultados, aún existen discrepancias en los resultados de los diferentes estudios, lo que podría estar en relación con la técnica utilizada o la selección de los pacientes. El defecto de la agregación de las plaquetas se limita a la segunda fase.

Alteraciones de los factores V, VII y VIII

Existen diferentes estudios que han comprobado que el diabético tiene niveles del factor V más elevados que los sujetos normales;¹⁶ resultados similares se han observado en diabéticos con retinopatía o nefropatía.¹⁸⁴ *Valdorf-Hansen*¹⁸⁴ halló en 106 diabéticos valores significativamente más altos del factor VII al compararlos con 30 sujetos normales; resultados similares se han constatado en diabéticos insulino dependientes. En

los no insulino-dependientes sólo se ha comprobado incremento del factor VII en mujeres. También se ha comprobado un incremento del factor VIII en los diabéticos al compararse con los controles.^{181,185}

Estas alteraciones de los factores de la coagulación observados en la diabetes, parecen desempeñar algún papel en el desarrollo de la enfermedad macrovascular.

Alteraciones del factor de von Willebrand

El factor de von Willebrand es una glicoproteína que resulta importante para la adhesión plaquetaria al subendotelio; se ha postulado que este factor tenga relación con el desarrollo de la aterosclerosis.^{178,182,186}

*Odegaard y colaboradores*¹⁸⁷ comprobaron que la adhesividad plaquetaria en los diabéticos está aumentada. Observaron, además, que las transfusiones de plasma de diabéticos a pacientes con enfermedad de von Willebrand disminuía el tiempo de hemorragia prolongada y aumentaba la adhesividad de las plaquetas más que la transfusión de plasma de individuos sanos no diabéticos.

También se ha comunicado incremento del factor de von Willebrand en niños diabéticos aun en ausencia de complicaciones vasculares.

Prostaciclina

En un estado fisiológico el endotelio vascular es tromborresistente, lo que previene la adhesión de las plaquetas y la activación de la coagulación. Esta propiedad del endotelio se debe a la presencia de la prostaciclina (PGI₂) la cual es sintetizada en la pared vascular.¹⁸⁸

Estudios realizados en ratas han puesto en evidencia una disminución de la liberación de prostaciclina a partir de la aorta, después de algunas semanas o meses de convertir en diabética una rata por aloxán o estreptozotocina. Estas alteraciones regresan a la normalidad después de instituir el tratamiento insulínico por largo tiempo, lo que ha hecho sugerir que la insulina pudiera reparar el daño endotelial.¹⁸⁹⁻¹⁹²

*Johnson y colaboradores*¹⁹¹ observaron que la producción por la pared vascular de prostaciclina estaba reducida tanto en los diabéticos tipo I como en el II. Las alteraciones en la producción de prostaciclina pueden ser interpretadas como la expresión de un daño de la pared vascular, el cual puede ser la consecuencia de una alteración en la función plaquetaria.

Prostaglandinas

Durante la agregación de las plaquetas, la enzima fosfolipasa A2 es liberada o activada y, a su vez, libera ácido araquidónico de zonas de almacenamiento de fosfolípidos. El ácido araquidónico libre sufre su metabolismo siguiendo diversas vías, para formar prostaglandinas y tromboxano. Se piensa que estos dos grupos de compuestos biológicamente activos desempeñan un importante papel en la coagulación, iniciando la reacción de liberación y agregación irreversible de plaquetas.¹⁸¹

Una vez liberado el ácido araquidónico es convertido rápidamente en endoperóxidos cíclicos inestables de prostaglandinas –PGG₂ y PGH₂– y pueden iniciar la segunda onda de agregación plaquetaria, en parte por vía de liberación de ADP.¹⁹³ Las plaquetas obtenidas de algunos diabéticos incrementan la síntesis de PGE en respuesta a la ADP, epinefrina, colágeno y ácido araquidónico. También se ha informado un incremento de los niveles séricos de PGE₂ y PGF₂ en pacientes diabéticos, al compararlos con sujetos controles.¹⁸¹

Microangiopatía

Se ha postulado que la lesión microvascular en el diabético pudiera desempeñar algún papel en el desarrollo de las complicaciones macrovasculares. Se ha descrito la presencia de lesiones no ateromatosas microvasculares en pacientes diabéticos, y engrosamiento de las paredes de las coronarias con más frecuencia que en la población general.¹⁹⁴

En algunos diabéticos se utiliza el término de cardiomiopatía diabética, en aquellos donde existe un aumento de la prevalencia de insuficiencia cardíaca, no explicada por oclusión de las arterias coronarias u otra enfermedad cardiovascular.^{18,195}

Es evidente la progresión de la macroangiopatía en aquellos diabéticos con una nefropatía. Debe tenerse presente que en ellos son habituales las alteraciones bioquímicas determinadas por la uremia, la presencia de hipertensión y de alteraciones lipídicas, entre otras, factores todos a tener en cuenta en el desarrollo de la lesión macrovascular.

SUMMARY

Licea Puig, M.: *Atherosclerosis and diabetes mellitus. Bibliographic review.*

Macrovascular disease –large and medium-sized arteries– is pointed out as main cause of mortality of diabetic patients in developed countries. Coronary attacks and peripheral vascular disease are more frequent observed in diabetic patients and used to appear in earlier ages than in the general population. Pathogeny of atherosclerosis is not completely clear; its onset and evolution is extremely complex and ruled by genetical and environmental factors. Several factors related to atherosclerosis, such as plasma lipoproteins, arterial hypertension, tobaccoism, exercise, obesity, stress, personality patterns, age and also genetical, nutritional and autoimmune factors, have been studied in the general population. In the diabetic patients, other conditions characteristic of the syndrome, such as hyperglycemia, hormonal disorders –growth hormone, Insulin, corti- coids, catecholamines and sex hormones– and hematologic disorders, are added. In the last years, development of gerontology suggests that in the evolution of atherosclerosis occur important intrinsic biologic events, which are influenced and modified by the environment that needs a long term to manifest, clinically, the atherosclerosis. Yet too much remains to be investigated in this field.

RÉSUMÉ

Licea Puig, M.: *Athérosclérose et diabète sucré. Revue bibliographique.*

La maladie macrovasculaire –artères de moyen et de gros calibre– est la principale cause de mortalité chez les diabétiques des pays développés. Les attaques coronariennes et la maladie vasculaire périphérique sont plus fréquentes chez les diabétiques, chez

lesquels elles apparaissent souvent plus précocement que chez la population générale. La pathogenèse de l'athérosclérose n'est pas totalement élucidée; le processus de son début et de son développement est extrêmement complexe et il est réglé par des facteurs génétiques et de l'environnement. De nombreux facteurs ont été étudiés chez la population générale par rapport à l'athérosclérose, tels que les lipoprotéines plasmatiques, l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'exercice, l'obésité, le stress, le type de pattern de la personnalité, l'âge et les facteurs génétiques, nutritionnels et auto-immuns. Chez les diabétiques, d'autres conditions propres du syndrome s'ajoutent à ces facteurs, dont l'hyperglycémie, les altérations hormonales –hormone de la croissance, insuline, corticoïdes, catécholamines et hormones sexuelles– et les troubles hématologiques. Le développement de la gérontologie au cours des dernières années, suggère que dans le processus de l'athérosclérose il se produisent des événements biologiques intrinsèques importants, qui sont modifiés par le milieu environnant, ce qui nécessite beaucoup de temps pour que l'athérosclérose se manifeste cliniquement. Il faut encore faire beaucoup de recherches dans ce domaine.

BIBLIOGRAFIA

1. *Levine, S. A.*: Angina pectoris: some clinical considerations. *JAMA* 79: 928, 1922.
2. *Jarret, J.*: La diabetes y el corazón: La enfermedad coronaria. *Clin Endocrinol* (ed. esp.) 3: 107, 1978.
3. *Suarez, R.*: Causa de muerte y hallazgos necrópsicos en pacientes diabéticos. Tesis de Grado. Instituto Nacional de Endocrinología, La Habana, 1973.
4. *Ucea, M.*: Estudio de las lesiones vasculares del diabético. Tesis de Grado. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, 1975.
5. *Ucea, M. y cois.*: Infarto del miocardio. Su relación con la diabetes mellitus. *Rev Cub Med* 19: 535, 1980.
6. *Alejo, N.*: Metodología de la determinación de las lipoproteínas HDL-colesterol (HDL₂ y HDL₃) y LDL-colesterol. Valores en sujetos normales, diabéticos y obesos. Tesis de Grado. Instituto Nacional de Endocrinología, La Habana, 1982.
7. *Licea, M.; A. Márquez*: Complicaciones vasculares, periféricas y diabetes mellitus. *Act Endocrinol (Cuba)* 1: 23, 1978.
8. *Licea, M.; A. Márquez*: Complicaciones cardiovasculares en 200 pacientes diabéticos mayores de 15 años. *Act Endocrinol (Cuba)* 2: 41, 1978.
9. *García, M. J. et al.*: Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. *Diabetes* 23: 105, 1974.
10. *Kannel, W. S.; D. I. Me Gee*: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 241: 2035, 1978.
11. *Ruderman, N. B.; C. Haudenschild*: Diabetes as an atherogenic factor. *Prog Cardiovasc Dis* 24: 373, 1984.
12. *Licea, M.; J. Lang*: Etiopatogenia de la diabetes mellitus no insulino dependiente. *En: Diabetes Mellitus: Algunos aspectos de interés* (en prensa).
13. *Licea, M. E.*: Etiopatogenia de la diabetes mellitus insulino dependiente. *En: Diabetes mellitus: Algunos aspectos de interés* (en prensa).
14. *Robertson, W. B.; J. P. Strong*: Atherosclerosis in persons with hypertension and diabetes mellitus. *Lab Invest* 18: 538, 1968.
15. *Sternby, N. H.*: Atherosclerosis and diabetes mellitus. *Acta Pathol Microbiol Scand (Suppl.)* 194: 152, 1968.
16. *Keen, R. J.; R. J. Jarrett*: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. 2. Macrovascular disease prevalence. *Diabetes Care* 2: 187, 1979.
17. *Wesf, K. M. et al.*: The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population sample from the WHO multinational study. *Diabetes Care* 6: 361, 1983.
18. *Ledet, T. B.; N. J. Christensen; K. Lundbaek*: Diabetic cardiopathy. *Diabetologia* 16: 207, 1979.
19. *Ferrier, T. M.*: Radiologically demonstrable arterial calcifications in diabetes mellitus. *Aust Ann Med* 13: 222, 1964.

20. *Ferrier, T. M.*: Comparative study of arterial disease in amputated lower limbs from diabetics and non-diabetics (with special reference to feet arteries). *Med J Aust* 1: 5, 1967.
21. *Watkins, P. J.; M. E. Edmonds*: Sympathetic nerve failure in diabetes. *Diabetologia* 25: 73, 1983.
22. *Anitschkow, N.*: Experimental arteriosclerosis in animals. *In: Arteriosclerosis: A survey of the problem.* New York, Ed. Mac Millan, 1933. P. 271.
23. *Wissler, R. W.; D. Vesselinovitch*: Differences between human and animal atherosclerosis. *In: Atherosclerosis III.* Berlin, Ed. Springer Verlag. 1974. P. 319.
24. *Duquid, J.* BThrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. *J Pathol Bact* 58: 207, 1946.
25. *Ganda, O. M.*: Pathogenesis of macrovascular disease in human diabetic. *Review. Diabetes* 29: 931, 1980.
26. *Ross, R.; L. Harker*: Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science* 193: 1094, 1976.
27. *Ross, R.; J. A. Glomset*: The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 295: 369, 420, 1976.
28. *Small, D. M.*: Cellular mechanisms for lipid deposition in atherosclerosis. *N Engl J Med* 297: 873, 924, 1977.
29. *Goldstein, J. L.; M. S. Brown*: Atherosclerosis: the low-density lipoprotein receptor hypothesis. *Metabolism* 26: 1257, 1977.
30. *Benditt, E. P.*: Implications of the monoclonal character of human atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 86: 693, 1977.
31. *Pearson, T. A. et al.*: The human atherosclerotic plaque. *Am J Pathol* 86: 657, 1977.
32. *Martin, G.; C. Ogburn*: *C. Sprage*: Senescence and vascular disease. *In: Exploration in aging.* New York, Ed. Plenum Press, 1975.
33. *Hayflick, L.*: The cell biology of human aging. *N Engl J Med* 295: 1302, 1976.
34. *Stermann, H. B.; R. Ross*: Experimental atherosclerosis I. Fibrous plaque formation in primates. An electron microscopy study. *J Exp Med* 136: 729, 1982.
35. *Moore, S.*: Thromboatherosclerosis in normolipemic rabbit. Result of continued endothelial damage. *Lab Invest* 29: 478, 1973.
36. *Golberg, R. B.*: Lipids disorders in diabetes. *Diabetes Care* 4: 561, 1981.
37. *Miller, G. J.*: High density lipoproteins and atherosclerosis. *Ann Rev Med* 31: 97, 1980.
38. *Rojas, E.*: Estado actual del tratamiento de las hiperlipoproteinemias. Boehringer Mannheim. Barcelona, 1984 (Monografía).
39. *Licea, M.; N. N. Alejo; X. Quesada*: Valores de HDL₁₉ y HDL₂/HDL₃ y HDL-c/Ct (en prensa). Índice de aterogenicidad HDL₂/HDL₃ y HDL-c/Ct (en prensa).
40. *Licea, M.; N. N. Alejo; X. Quesada*: Hábito de fumar. Su influencia sobre los niveles de HDL-c y LDL-c en diabéticos y obesos (en prensa).
41. *Sniderman, A. D. et al.*: Association of hyperapobetalipoproteinemia with endogenous hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Ann Inter Med* 97: 833, 1982.
42. *Brown, M. S.; J. L. Goldstein*: Lipoprotein metabolism in the macrophage. Implication for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Ann Rev Biochem* 52: 223, 1983.
43. *Goldstein, J. L.; M. S. Brown*: Lipoprotein receptors. Genetic defense against atherosclerosis. *Clin Res* 39: 417, 1982.
44. *Goldstein, J. C.; T. Kita; M. S. Brown*: Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis: Lesions from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 309: 228, 1983.
45. *Gaber, J.; M. Spain; N. Kalant*: Composition of serum very low density and high density lipoproteins in diabetes. *Clin Chem* 26: 1261, 1980.
46. *Howard, B. V. et al.*: Lipoprotein composition in diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 30: 153, 1978.
47. *Lopes-Virella, M. F. L.; P. G. Stone; J. A. Colwell*: Serum high density lipoprotein in diabetic patients. *Diabetologia* 13: 285, 1977.
48. *Steiner, G.*: Diabetes and atherosclerosis. *Diabetes (Suppl. 2)* 30: 1, 1981.
49. *Eikeles, R. S.; J. Hambley*: Hemoglobin A, blood glucose and high density lipoprotein cholesterol in insulin requiring diabetic. *Lancet* 2: 547, 1978.
50. *Kennedy, H. et al.*: Hyperglycaemia and arterial disease. *Diabetes (Suppl 2)* 30: 49, 1981.

51. Hoff, H. F.; J. W. Gaubatz: Isolation, purification and characterization of a lipoprotein containing apo B from the human aorta. *Atherosclerosis* 42: 273, 1982.
52. Heideman, C. L.; H. F. Hoff: Lipoproteins containing apo A-1 extracted from human aorta. *Biochim Biophys Acta* 71: 431, 1982.
53. Henriksen, T.; E. M. Mahoney; D. Steinberg: Enhanced macrophage degradation of biologically modified density lipoprotein. *Arteriosclerosis* 3: 149, 1983.
54. Mahley, R. W.: Cellular and molecular biology of lipoprotein metabolism in atherosclerosis. *Diabetes (Suppl. 2)* 30: 60, 1981.
55. Mahley, R. W.: Atherogenic hyperlipoproteinemia. The cellular and molecular biology of plasma lipoproteins altered by dietary fat and cholesterol. *Med Clin North Am* 66: 375, 1982.
56. Ascaso, J. F.; S. Serrano; R. Carmena: Lipoproteínas de alta densidad. *Pathos* 40: 56, 1982.
57. Editorial. High density lipoprotein. *Lancet* 1: 478, 1981.
58. Eisenberg, S.; R. I. Levy: Lipoprotein metabolism. *Adv Lipid Res* 13: 1, 1975.
59. Lux, S. E. et al.: The metabolic basis of inherited disease. *J Clin Invest* 51: 2505, 1972.
60. Nikkila, E. A.: High density lipoproteins in diabetes. *Diabetes (Suppl. 2)* 30: 82, 1981.
61. Schononfeld, G.; C. Birge; J. F. Miller: Apolipoprotein B levels and altered lipoprotein composition in diabetes. *Diabetes* 23: 827, 1974.
62. Kennedy, A. L.; T. R. J. Luping; T. D. Lavery: Relation of high density lipoprotein cholesterol concentration to type of diabetes and its control. *Br Med J* ii: 1191, 1978.
63. Nikkila, E. A.; P. Hermida: Serum lipids and lipoproteins in insulin treated diabetes. *Diabetes* 27: 1078, 1978.
64. Durrington, P. N.: Serum high density lipoprotein cholesterol in diabetes mellitus: An analysis of factors which influence its concentration. *Clin Chim Acta* 104: 11, 1980.
65. Paisay, R. et al.: The effects of chlorpropamide and insulin on serum lipids, lipoproteins and fractional triglyceride removal. *Diabetologia* 15: 81, 1978.
66. Bennon, I. J.; S. M. Gunoy: Effects of diabetes mellitus on cholesterol metabolism in man. *N Engl J Med* 296: 1366, 1977.
67. Wingered, J. et al.: HDL-cholesterol and diabetes. *Lancet* 2: 676, 1978.
68. Kennedy, L.; K. Walsher; D. R. Hadden: The effect of intensive dietary on serum high density lipoprotein cholesterol in patients with type I (non-insulin-dependent) diabetes. A prospective study. *Diabetologia* 23: 24, 1982.
69. Calvert, G. D.; T. Mannik; J. J. Graham: Effects of therapy on plasma high density lipoprotein cholesterol concentration in diabetes mellitus. *Lancet* 1: 66, 1981.
70. Gofman, J. W.; W. Young; R. Tandy: Ischaemic heart disease, atherosclerosis and longevity. *Circulation* 34: 679, 1966.
71. Sosenko, J. M.; J. L. Breslow; O. S. Miettinen: Hyperglycemia and plasma lipids levels. A prospective study of young insulin dependent diabetic patients. *N Engl J Med* 302: 650, 1980.
72. Lopes-Virella, M. F.; H. J. Wohltmann; C. B. Loadholt: Plasma lipids and lipoproteins in young insulin dependent diabetic patients: Relationship with control. *Diabetologia* 21: 216, 1981.
73. Greenfield, M. et al.: An inquiry into the etiology of diabetic hypertriglyceridemia. *Clin Res* 27: 367, 1979.
74. Carlson, L. A.; L. E. Böttiger: Ischaemic heart disease in relation to fasting values of plasma triglycerides and cholesterol. Stockholm prospective study. *Lancet* 1: 865, 1972.
75. Pelkonen, R. et al.: Association of serum lipids and obesity with cardiovascular mortality. *Br Med J* 2: 1185, 1977.
76. Zilversmit, D. B.: Atherogenesis, a post-prandial phenomenon. *Circulation* 60: 473, 1979.
77. Nestel, P.; N. H. Fidge; N. H. Tan: Increased lipoprotein remnant formation in chronic renal failure. *N Engl J Med* 307: 329, 1982.

78. *Havel, ff. J.*: Familial dysbetalipoproteinemia. New aspects of pathogenesis and diagnosis. *Med Clin North Am* 66: 442, 1982.
79. *Pell, S.; C. A. D'Alonso*: Diabetes mellitus in an employed population. *JAMA* 72: 1000, 1960.
80. *Vaishava, A.; ff. C. Bhasin*: Hypertension in Indian diabetic. *J Chronic Dis* 21: 691, 1969.
81. Editorial. Diabetes and hypertension. *JAMA* 202: 358, 1967.
82. *Kannel, W. B.; D. L. Me Gee*: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 241: 2035, 1979.
83. *Ucea, M. y cols.*: Hipertensión arterial y diabetes mellitus. *Act Endocrinol (Cuba)* 3: 23, 1979.
84. *Amaro, S.*: Características clínicas de la diabetes mellitus en 250 pacientes de 15 años y más. Tesis de Grado. Instituto Nacional de Endocrinología, La Habana, 1973.
85. *Díaz, O.; O. Mateo de Acosta*: Características epidemiológicas de la diabetes mellitus en un sector urbano-rural de La Habana. *Cuad Endocrinol Metab* 2: 15, 1974.
86. *Fernández, R.*: Estudio de la prevalencia de la diabetes mellitus en el área de salud "Abel Santamaría". *Rev* 16 de Abril 14 : 36, 1974.
87. *Crespo, N.*: Características clínicas de la diabetes mellitus en 120 pacientes de 15 y más años. Tesis de Grado. Instituto Nacional de Endocrinología, La Habana, 1976.
88. *Goodkín, G.*: Mortality factor in diabetes. *J Occup Med* 17: 716, 1975.
89. *Castellanos, A.*: Estudio de prevalencia de cardiopatía congénita y adquirida en el Regional Plaza de la Revolución. Tesis de Grado. Instituto de Cirugía Cardiovascular, La Habana, 1972.
90. *Deschappelles, H.; E. Dueñas*: Estudio epidemiológico de la cardiopatía isquémica e hipertensión arterial entre los obreros de la Industria Textilera Ariguanabo. Tesis de Grado. Instituto de Cirugía Cardiovascular, La Habana, 1974.
91. *Pardo, A. B.*: Prevalencia de cardiopatía isquémica en un sector del área de salud "Plaza de la Revolución". Tesis de Grado. Hospital Docente "Comandante Manuel Fajardo", La Habana, 1970.
92. *Carrison, ff. J. et al.*: Cigarette smoking and HDL-cholesterol. The Framingham offspring study. *Atherosclerosis* 30: 17, 1978.
93. *Topping, D. L.*: Metabolic effects of carbon monoxide in relation to atherosclerosis. *Atherosclerosis* 26: 129, 1967.
94. *Ucea, M.*: Fumar es un placer mortal. *Control* 3: 3, 1981.
95. *Beach, K. W.; J. D. Brunzell; D. E. Strandness*: Prevalence of severe atherosclerosis obliterants in patients with diabetes mellitus. Relation to smoking and form of therapy. *Atherosclerosis* 2: 275, 1982.
96. *Froelicher, V. F.*: Exercise and prevention of coronary atherosclerotic heart disease. *Cardiovasc Clin* 9: 3, 1978.
97. *Brunner, D. et al.*: Physical activity at work and the incidence of myocardial infarction, angina pectoris and death due to ischemic heart disease: an epidemiological study in Israeli collective settlements (kibbutzim). *J Chronic Dis* 27: 217, 1974.
98. *Schneider, S. H.; N. B. fuderman; L. F. Amorosa*: Physical training of non Insulin dependent diabetics. *Diabetes (Suppl. 1)* 30: 74A, 1981.
99. *Nikkila, E. A. et al.*: Lipoprotein lipasa activity in adipose tissue and skeletal muscle of runners in relation to serum lipoproteins. *Metabolism* 27: 1661, 1978.
100. *Keys, A.T.*: Coronary heart disease – the global picture. *Atherosclerosis* 22: 149, 1975.
101. *Hayward, Fi. E.; B. C. Lucena*: An investigation into the mortality of diabetics. *J Instit Actuaries* 91: 286, 1965.
102. *Cramer, K.; S. Pawlin; L. Wenko*: Coronary angiographic findings in correlation with age, body weight, blood pressure, serum lipids and smoking habits. *Circulation* 33: 888, 1966.
103. *Licea, M.; A. Márquez; ff. S. Padrón*: Obesidad, diabetes mellitus y lesión vascular. *Rev Cub Med* 18: 15, 1979.

104. *Díaz, O.; M. Ucea:* Importancia de los valores de insulinemia endógena como factor de riesgo de la lesión vascular en pacientes diabéticos. Jornada de Temas Terminados. Instituto Nacional de Endocrinología. Centro Antidiabético. La Habana, 5-6 de abril de 1985.
105. *Reinheimer, W.; G. Bliffin; J. McCoy:* Weight gain, serum lipids and vascular disease in diabetes. *Am J Clin Nutr* 20: 986, 1967.
106. *Gutstein, W. H. et al.:* Neural factors contribute to the atherogenesis. *Science* 199: 449, 1978.
107. *Glass, D. C.:* Stress behavior patterns and coronary disease. *Am Sci* 65: 177, 1977.
108. *Rusenman, R. H.:* Role of type A behavior pattern in the pathogenesis of ischemic heart disease, and modification for prevention. *Adv Cardiol* 25: 35, 1978.
109. *Alviza, R.; C. C. Barroso:* Factores psíquicos. *En: Causas, diagnóstico y tratamiento de las hiperlipoproteinemias.* La Habana, Ed. Científico Técnica. 1981. P. 175.
110. *Rosenman, R.; M. Friedman:* A predictive study of coronary heart disease. The Western Collaborative Group Study. *Psychosom Med* 185: 15, 1964.
111. *Owerbach, D.; K. Jahansen; P. Billesbolle:* Possible association between DNA sequences flanking the insulin gene and atherosclerosis *Lancet* 2: 1291, 1982.
112. *Rotwein, P. S. et al.:* Polymorphism in the 5' flanking region of the human insulin gene: a genetic marker for non-insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 208: 65, 1983.
113. *Bell, G. I.; S. Horita; J. H. Karan:* A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 33: 176, 1984.
114. *Jowett, N. I. et al.:* An insulin gene polymorphism that relates to diabetic triglyceridemia. *Diabetologia* 25: 168, 1983.
115. *Mlnick, C. R.:* Immunologic artery injury in atherogenesis. *Ann NY Acad Sci* 275: 210, 1976.
116. *Mlnick, C. R.:* Endothelial injury and arterial lipid metabolism. *In: Diabetes and atherosclerosis connection.* New York, Ed. Juvenil Diabetes Foundation. 1981. P. 83.
117. *Klimov, A. N.; Y. N. Zubzhitsky; V. A. Nagornev:* The immunochemical aspects of atherosclerosis. *Atherosclerosis Rev* 4: 119, 1979.
118. *Charles, M. A. et al.:* Immunologic implications of insulin delivery and the role of immune complexes in diabetic sequelae. *Diabetes Care (Suppl.)* 5: 88, 1982.
119. *DiMario, V.; M. Iavicoli; D. Andreani:* Circulatory immune complexes in diabetes. *Diabetologia* 19: 89, 1980.
120. *Virella, G.; H. Sagci:* Soluble immune complexes in patients with diabetes mellitus: Detection and pathological significance. *Diabetologia* 21: 184, 1981.
121. *Fabricant, C. G.; L. Krook; J. H. Gillespie:* Virus-induced cholesterol crystals. *Science* 181: 566, 1973.
122. *Fabricant, C. G.:* Herpesvirus-induced atherosclerosis. *Diabetes (Suppl. 2)* 30: 29, 1981.
123. *Churchill, A. E.; P. M. Biggs:* Agent of Marek's disease in tissue culture. *Nature* 215: 528, 1967.
124. *Paterson, J. C. G. E. Cottral:* Experimental coronary sclerosis in chickens. *Arch Pathol* 49: 699, 1950.
125. *McCracken, G. H. et al.:* Congenital cytomegalic inclusion disease (a longitudinal study of 20 cases). *Am J Dis Child* 117: 522, 1969.
126. *Alberti, K. G. M. M.; C. M. Press:* The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. *In: Complications of diabetes.* London, Ed. Arnold, 1982. P. 231.
127. *Wenzel, D. G.; T. W. Hale:* Toxicity of free fatty acids for cultured rat heart muscle and endothelial cells. I. Saturated long-chain fatty acids. *Toxicology* 11: 109, 1978.
128. *Wenzel, D. G.; T. W. Hale:* Toxicity of free fatty acids for cultured rat heart muscle and endothelial cells. II. Unsaturated long-chain fatty acids. *Toxicology* 11: 119, 1978.
129. *Mikhailidis, D. P. et al.:* Effects of nonesterified fatty acids on the stability of prostacyclin activity. *Metabolism* 32: 717, 1983.
130. *Constantinides, P.; M. Kiser:* Arterial effects of palmitic, linoleic and acetic acid. *Atherosclerosis* 38: 309, 1981.
131. *Kessler, I. I.:* Mortality experience of diabetic patients. *Amer J Med* 51: 715, 1971.
132. *Gordon, T. et al.:* Diabetes, blood lipids and the role of obesity in coronary heart

- disease risk for women. The Framingham study. *Ann Intern Med* 87: 393, 1977.
133. *Kingsbury, K. J.*: The relationship between glucose tolerance and atherosclerosis vascular disease. *Lancet* 2: 1394, 1966.
 134. *Alonso, N. L.*: Cardiopatía isquémica y diabetes mellitus. Tesis de Grado. Hospital Docente "Comandante Manuel Fajardo", La Habana, 1982.
 135. *Ditzel, J.*: Oxygen transport in diabetes. *Diabetes (Suppl. 2)* 25: 832, 1976.
 136. *Moore, S.*: Response of the arterial wall to injury. *Diabetes (Suppl. 2)* 30: 8, 1981.
 137. *Turner, J. L.; E. L. Bierman*: Effects of glucose and sorbitol on proliferation of cultured human skin fibroblasts and arterial smooth-muscle cells. *Diabetes* 27: 583, 1978.
 138. *Bailey, A. J.*: The non enzymatic glycosylation of proteins. *Horm Metab Res* 11:90, 1981.
 139. *Kohn, R. R.; S. L. Schneider*: Glucosylation of human collagen. *Diabetes (Suppl. 3)* 31: 47, 1982.
 140. *Schneider, S. L.; R. R. Kohn*: Glucosylation of human collagen in aging and diabetes mellitus. *J Clin Invest* 66: 1179, 1980.
 141. *Ledet, T.*: Growth of rabbit aortic smooth muscle cells in serum from patients with juvenile diabetes. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 85: 508, 1976.
 142. *Ledet, T.*: Growth hormone stimulating the growth of arterial medial cells In vitro. Absence of effect of insulin. *Diabetes* 25: 1011, 1976.
 143. *Ledet, T.*: Diabetic macroangiopathy and growth hormone. *Diabetes (Suppl. 2)* 30: 14, 1981.
 144. *Miller, L. L.; B. Drazmin; D. Schalch*: Effect of diabetes mellitus on the release of somatomedin insulinlike growth factor (IGF) and its carrier protein (CP) from the isolated perfused rat liver. *Clin Res* 27: 373A, 1979.
 145. *Clemmons, D. I?.; L. E. Underwood; J. J. Van Wyk*: Hormonal control of Immuno- reactive somatomedin production by cultured human fibroblasts. *J Clin Invest* 67: 10: 1981.
 146. *Stout, R. IV.*: Diabetes and atherosclerosis. The role of insulin. *Diabetologia* 16: 141, 1979.
 147. *Stout, R. IV.*: Blood glucose and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1: 227, 1981.
 148. *Pyorala, K.*: Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: Result from two population studies in Finland *Diabetes Care* 2: 131, 1979.
 149. *Welborn, T. A.; K. Wearne*: Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Bussleton with reference to glucose and insulin concentrations *Diabetes Care* 2: 154, 1979.
 150. *Ducimetiere, P. et al.*: Relationship of plasma insulin level to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle age population. *Diabetologia* 19: 205, 1980.
 151. *Peters, N.; C. N. Hales*: Plasma insulin concentrations after myocardial infarction. *Lancet* 1: 1144, 1965.
 152. *Gertler, M. M.; H. E. Leetman; E. Saluste*: Covert diabetes mellitus in ischemic heart and cerebrovascular disease. *Geriatrics* 27: 105, 1972.
 153. *Sorge, F.; IV. Schwartzhoff; G. A. Newhsus*: Insulin response to oral glucose in patients with previous myocardia infarction and in patients peripheral vascular disease. *Diabetes* 75: 580, 1976.
 154. *Stout, R. IV.*: The role of insulin in the development of atherosclerosis. In: *Vascular and neurological changes in early*. New York, Ed. Academic Press, 1973. P. 41.
 155. *Santen, R. J.; R. J. Willis; S. S. Fajans*: Atherosclerosis in diabetes mellitus. Corelations with serum lipid levels, adiposity, and serum Insulin level. *Arch Intern Med* 130: 833, 1972.
 156. *Navarro, F.; O. Diaz*: Insulinemia endógena como factor de riesgo de cardiopatía isquémica. I Congreso Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba, die., 1981.
 157. *Perich, P. y cois.*: Caracterización clínico-metabólica del paciente con tolerancia a la glucosa alterada. Jornada de Temas Terminados. Instituto Nacional de Endocrinología. Centro Antidiabético, La Habana, 5-6 de abril de 1985.
 158. *Licea, M. y cois.*: Síndrome de Cushing en el niño. *Rev Cub Ped* 50: 497, 1978.

159. Arce, B. y cols.: Características clínicas del síndrome de Cushing. *Rev Cub Med* 15: 571, 1976.
160. Schade, D S.; *fi. P. Eaton*: Pathogenesis of diabetic ketoacidosis. A reappraisal. *Diabetes Care* 2: 296, 1976.
161. Berger, M. *et al.*: Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type diabetes. *Diabetologia* 13: 355, 1977.
162. Christensen, N. J.: Catecholamines and diabetes mellitus. *Diabetologia* 16: 211, 1979.
163. Christensen, N. J.: Plasma norepinephrine and epinephrine in untreated diabetic, during fasting and after insulin administration. *Diabetes* 23: 1, 1974.
164. Cry er, P.: Catecholamines, diabetes and atherosclerosis. *In: Diabetes and atherosclerosis connection*. New York, Ed. Juvenile Diabetes Foundation, 1981. P. 193.
165. Ucea, M. y cols.: Hipertensión arterial y diabetes mellitus. *Act Endocrinol (Cuba)* 3: 23, 1979.
166. Hopkins, N. H.; *fi. Ft. Gorman*: Regulation of endothelial cell cyclic nucleotide metabolism by prostacyclin. *J Clin Invest* 67: 540, 1981.
167. Mateo de Acosta, O.; M. Ucea: Contraceptivos hormonales inyectables. *Rev Cub Obstet Ginec* 10: 139, 1984.
168. Stadel, E. V.: Oral contraceptives and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 305: 612, 1982.
169. Phillips, G. B.: Sex hormones, risk factors and cardiovascular disease. *Am J Med* 65: 7, 1978.
170. Zumoff, B. *et al.*: Abnormal hormone levels in men with coronary artery disease. *Arteriosclerosis* 2: 58, 1982.
171. Ross, R.: Atherosclerosis: A problem of the biology of arterial wall cells and their interaction with blood component. *Arteriosclerosis* 1: 293, 1981.
172. Hintz, R. L. *et al.*: Interaction of somatomedin C with an antibody directed against the synthetic C-peptide region on insulin growth factor. *J Clin Endocrinol Metab* 50: 405, 1980.
173. Phillips, L. S.; R. Vassilopoulos-Sellin: Somatomedin. *N Engl J Med* 302: 371, 1980.
174. Cohen, M. P.; K. Jasti: D. L. Rue: Somatomedin in insulindependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 45: 236, 1977.
175. Keen, H.: Glucose intolerance, diabetes mellitus and atherosclerosis. Prospects for prevention. *Po5tgrad Mod J* 52: 445, 197G.
- 176 Wardle, E. N.: D. A. Piercy; J. Ardison: Some chemical indices of diabetic vascular disease. *Postgrad Med J* 49: 1, 1973.
177. Licea, M.; M. Santana; F. González: Etiopatogenia de la microangiopatía diabética. *En: Diabetes mellitus: Algunos aspectos de interés (en prensa)*.
178. Collier, B. S. *et al.*: Plasma cofactors of platelet function: correlation with diabetic retinopathy and hemoglobin A_{1c}. Studies in diabetics patients and normal persons. *Ann Intern Med* 88: 311, 1978.
179. Bern, M. B.: Platelet functions in diabetes mellitus. *Diabetes* 27: 342, 1978.
180. Fuller, J. H. *et al.*: Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet* 1: 1373, 1980.
181. Colwell, J. A. y cols.: Función de las plaquetas y diabetes sacarina. *Clin Med N Am (ed. esp.)* 4: 773, 1978.
182. Bensoussan, D. *et al.*: Platelet hyperaggregation and increased plasma level of von Willebrand factor in diabetics with retinopathy. *Diabetologia* 11: 307, 1975.
183. Leone, G. *et al.*: Functional aspects of platelets in diabetes mellitus. *In: Platelet aggregation and drug*. New York, Ed. Academic Press, 1972. P. 49.
184. Valdorf-Hansen, F.: Thrombocytes and coagulability In diabetics. *Dan Med Bull* 14: 224, 1967.
185. Colwell, J. A.; M. Lopes-Virella; P. V. Halushka: Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Diabetes Care* 4: 121, 1981.
186. Colwell, J. A. *et al.*: Vascular disease in diabetes. Pathophysiological mechanisms and therapy. *Arch Intern Med* 139: 225, 1979.
187. Odegaard, A. E.; B. A. Skalhegg; A. J. Hellem: Increased activity of anti Willebrand factor in diabetic plasma. *Thromb Diath Haemorrh* 11: 27, 1964.

188. *Quíntela, A. M.*: La interacción plaquetas-pared vascular. *En: Angiología*. La Habana, Ed. Ciencia y Técnica, 1984. ? 91.
189. *Harrison, H. E.; A. H. Reece; M. Johnson*: Decreased vascular prostacyclin in experimental diabetes. *Life Sci* 23: 351, 1978.
190. *Harrison, H. E.; M. Johnson*: Effect of insulin treatment on prostacyclin in experimental diabetes. *Diabetologia* 18: 65, 1980.
191. *Johnson, M.; A. H. Reece; H. E. Harrison*: An imbalance in arachidonic acid metabolism in diabetes. *In: Advances in prostaglandin and thromboxane research*. Vol. 8. New York, Raven Press, 1980. P. 1283.
192. *Colwell, J. A. et al.*: New concepts about the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes mellitus. *Am J Med* 74: 67, 1983.
193. *Kinlough-Rathbone, R. L. et al.*: Sodium arachidonate can induce shape change and aggregation which are independent of the release reaction. *Science* 192: 1011, 1976.
194. *Bradley, R. F.*: *Cardiovascular disease*. *In: Joslin's. Diabetes Mellitus*. Philadelphia, Ed. Lea and Febiger, 1971. P. 417.
195. *Regan, T. J. et al.*: Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 60: 885, 1977.

Recibido: 1 de abril de 1986

Aprobado: 17 de abril de 1986

Dr. *Manuel Licea Puig*
Instituto Nacional de Endocrinología
Zapata y C, Vedado, Habana 4
Ciudad de La Habana
Cuba