



***ESTUDIO DE LAS VARIACIONES DEL LOCUS
GENÉTICO DE LA APOLIPOPROTEÍNA C-III
QUE MODULAN EL METABOLISMO
LIPOPROTEICO Y LA RESPUESTA A
SIMVASTATINA EN DIABÉTICOS TIPO 2 CON
DISLIPEMIA***

*Tesis presentada por Jesús Cordobés López, Licenciado en Medicina y
Cirugía, que opta al grado de Doctor.*

*Fdo. Jesús Cordobés López
Sevilla a 27 de Diciembre de 2.004*

DON ANTONIO ESPINO MONTORO, PROFESOR TITULAR DE SEMIOLOGÍA CLÍNICA Y BIOQUÍMICA EN LA ESCUELA UNIVERSITARIA DE OSUNA “FRANCISCO MALDONADO” (DIPLOMATURA DE ENFERMERÍA) ADSCRITO A LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA Y DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA.

DON JOSÉ VILLAR ORTIZ, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

Hacemos constar:

Que el trabajo titulado “Estudio de las variaciones del locus genético de la apolipoproteína C-III que modulan el metabolismo lipoproteico y la respuesta a simvastatina en diabéticos tipo 2 con dislipemia”, ha sido realizado por Don Jesús Cordobés López bajo nuestra dirección, en la Unidad de Investigación del Hospital de la Merced de Osuna (Sevilla).

A nuestro juicio reúne los méritos suficientes para ser presentado como Tesis Doctoral ante el Tribunal correspondiente en la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

Lo que firman en Sevilla a 27 de diciembre de 2.004

Fdo: Prof. Dr. Antonio Espino Montoro Fdo: Prof. Dr. José Villar Ortiz

Nada es cierto

A M^a Carmen, Marta y Sara por la paciencia que han tenido, ya que sin ellas no habría sido capaz de terminar antes.

A mi padre, padrino y D. Francisco que siempre confiaron en mi sueño.

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. D. Antonio Espino Montoro por la perseverancia, paciencia y amistad demostrada en todo momento, cualidades de la persona que ha hecho posible el desarrollo de esta Tesis.

Al Prof. Dr. D. José Villar Ortiz por su apoyo y confianza depositada hacia mi persona.

Al Dr. D. José Manuel López Chozas por las enseñanzas, tanto científicas como humanas, que nos brinda todos los días, así como las facilidades prestadas por el Servicio de Medicina Interna que diriges.

A los Médicos de Familia (Dr. D. Antonio Delgado Sánchez, Dr. D. Ricardo Gil Torresano, Dr. D. José María Jiménez Herrera, Dr. D. Juan Martínez Sarmiento, Dra. Dña. Matilde Mora Caraballo, Dra. Dña. Francisca Pasán García, Dra. Dña. Miriam Paz Yépez, Dra. Dña. Inmaculada Terrón Galán y Dr. D. Antonio Ramos Corpas) de las diferentes zonas básicas de salud del área Sanitaria de Osuna, por su colaboración y compañerismo.

A los facultativos y residentes de Medicina Familiar y Comunitaria de los que tanto he aprendido, tanto en el Hospital de la Merced como en el Centro de Salud de la Puebla de Cazalla, y que tanto les debo, pero sobre todo a mis tutores durante mi residencia (Dr. D. Juan Bellón Rodríguez y Dr. D. Francisco Mateo Ponce) por la sabiduría demostrada en todo momento con tan pocos medios.

Al Dr. D. Andrés Jiménez Marín por la orientación, apoyo y paciencia, pero, sobre todo, por su amistad que demuestra constantemente y que espero conservar para siempre.

A Dña. M^a Carmen González Fernández (Técnica en Laboratorio), por esa colaboración técnica y esa amistad suya que ha hecho más llevadera toda la realización del trabajo en el laboratorio.

A D. Carlos Álvarez Lacayo (Licenciado en Biología), D. Rafael Díaz Gómez (Licenciado en Biología) y Dña. M^a Ángeles Ojeda (Licenciado en Biología), por ese apoyo técnico en el laboratorio y golpe en la espalda cuando más se necesita.

A Dña. Gema Fernández González y a D. Juan Porras García, por la realización de las determinaciones imprescindibles y por enseñar a interpretar tantos datos de laboratorio.

Al Servicio de Oftalmología del Hospital de la Merced por el apoyo facilitado y todas esas enseñanzas que nos dais continuamente.

Al Servicio de Documentación y Biblioteca del Hospital de la Merced por las enseñanzas y ayudas recibidas para la búsqueda bibliográfica.

A los todos aquellos profesionales sanitarios (facultativos, enfermeros, auxiliares) o no (administrativos, vigilantes, etc.) que, gracias a ellos, se ha podido sortear muchos problemas que han surgido durante la realización de esta tesis.

A la Unidad de Investigación del Hospital de la Merced de Osuna, por permitir desarrollar y realizar esta línea de investigación.

A la Comisión de Investigación del Hospital de la Merced, por permitir el desarrollo de este trabajo de investigación.

A la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía por la financiación de este proyecto de investigación.

A todos los pacientes, que han participado o no en este trabajo, porque son la causa y el fin de nuestro arte y labor.

A todos los ausentes, verdaderos acicates para el desarrollo de la humanidad.

Y, sobre todo, a M^a Carmen, mi mujer, Marta y Sara, nuestras hijas, Silvia y Manuel, mis padres, Yolanda, mi hermana, José María, mi padrino y Francisco, por soportarme y apoyarme cuando no me salían bien las cosas.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
1. Diabetes tipo 2: generalidades.....	3
1.1. Epidemiología.....	3
1.2. Impacto sobre la calidad de vida, entorno familiar, social y económico.....	4
1.3. Clasificación y criterios de diagnóstico.....	5
1.3.1. Nomenclatura de la Diabetes.....	5
1.3.2. Criterios diagnósticos de Diabetes.....	6
1.4. Pruebas complementarias.....	7
1.4.1. Monitorización de la glucemia.....	7
1.4.2. Hemoglobina glicada (HbA _{1c}).....	8
1.5. Tratamiento farmacológico.....	9
1.5.1. Sulfonilureas.....	11
1.5.2. Meglitinidas.....	12
1.5.3. Biguanidas.....	12
1.5.4. Inhibidores de alfa-glucosidasa intestinal.....	13
1.5.5. Glitazonas.....	13
1.5.6. Insulina.....	14
2. Factores de riesgo y diabetes tipo 2. Síndrome Metabólico Crónico.....	17
2.1. Factores de riesgo cardiovascular y tablas.....	17
2.2. Síndrome metabólico crónico.....	25
2.3. Diabetes tipo 2 e hipertensión arterial.....	27
2.3.1. Patogenia.....	28
a. Función del Na ⁺	29
b. Actividad del sistema simpático.....	29
c. Modulación del transporte de cationes.....	30
2.3.2. Tratamiento.....	30
a. Objetivos terapéuticos.....	30
b. Medidas higiénico-sanitarias.....	30
c. Farmacológico.....	30
2.4. Diabetes tipo 2 y obesidad.....	32
2.4.1. Relación diabetes tipo 2 y obesidad.....	32
2.4.2. Diagnóstico y valoración de la obesidad.....	33
a. Índice de masa corporal.....	34
b. Circunferencias: índice cintura / cadera (ICi/Ca).....	34
c. Otras técnicas antropométricas: pliegues cutáneos.....	35
2.5. Diabetes tipo 2 y microalbuminuria / proteinuria.....	35
2.6. Diabetes tipo 2 y alteración de la coagulación.....	37
2.7. Diabetes tipo 2 y tabaco.....	38
2.8. Diabetes tipo 2 y los nuevos factores de riesgo vascular.....	39
3. Enfermedad vascular en la diabetes tipo 2.....	41
3.1. Complicaciones vasculares en la diabetes tipo 2.....	41
3.2. Macroangiopatía diabética.....	42
3.2.1. Introducción.....	42
3.2.2. Epidemiología.....	43
3.2.3. Etiopatogenia.....	43
a. Factores de riesgo intrínseco a la diabetes tipo 2.....	43

b. Factores de riesgo extrínsecos a la diabetes tipo 2.....	44
3.2.4. Cardiopatía isquémica.....	44
3.2.5. Enfermedad vasculocerebral.....	45
3.2.6. Arteriopatía periférica.....	45
3.2.7. Tratamiento: prevención primaria y secundaria.....	46
3.3. Microangiopatía diabética.....	47
3.3.1. Nefropatía diabética.....	47
3.3.2. Retinopatía diabética.....	48
3.3.3. Neuropatía diabética.....	49
4. Metabolismo lipoproteico. Dislipemia Diabética.....	51
4.1. Lípidos, lipoproteínas y metabolismo lipoproteico.....	51
4.1.1. Clasificación y función de los lípidos.....	51
a. Ácidos grasos.....	51
b. Triglicéridos.....	51
c. Fosfolípidos.....	52
d. Colesterol.....	52
4.1.2. Estructura de las lipoproteínas.....	53
4.1.3. Apolipoproteínas o apoproteínas.....	54
a. Apoproteína A.....	55
b. Apoproteína B.....	56
c. Apoproteína C.....	57
d. Apoproteína E.....	57
4.1.4. Metabolismo lipoproteico.....	58
a. Enzimas y proteínas de transferencia lipídica.....	58
b. Metabolismo de los lípidos plasmáticos.....	59
4.1.5. Clasificación de las hiperlipemias.....	61
4.2. Diabetes tipo 2 e hiperlipemia: dislipemia diabética.....	63
4.2.1. Epidemiología.....	63
4.2.2. Patogenia.....	64
a. Triglicéridos y VLDL.....	65
b. Colesterol y c-LDL.....	66
c. c-HDL.....	67
d. Lipoproteína (a).....	67
4.2.3. Etiopatogenia de la placa de ateroma: metabolismo lipídico endotelial.....	67
4.2.4. Diagnóstico. Objetivos terapéuticos.....	69
4.3. Tratamiento de la dislipemia diabética.....	72
4.3.1. Medidas higiénico-sanitarias.....	72
a. Dieta.....	72
b. Ejercicio físico.....	73
4.3.2. Tratamiento farmacológico.....	73
a. Fibratos.....	74
b. Estatinas.....	74
c. Resinas fijadoras de ácidos biliares.....	80
d. Ácido nicotínico.....	80
5. Polimorfismo genético y enfermedad cardiovascular.....	81
5.1. Introducción. Susceptibilidad genética.....	81
5.1.1. Susceptibilidad genética.....	81
5.1.2. Polimorfismo genético.....	82
5.1.3. Determinación del polimorfismo genético.....	83
5.2. Polimorfismo del metabólico lipídico.....	84
5.2.1. Polimorfismo del gen de la Apo C-III.....	85
a. Polimorfismo <i>Sst-I</i>	86
b. Polimorfismo <i>Sst-I</i> y Diabetes tipo 2.....	94
c. Otros polimorfismos de la apo C-III.....	96

5.2.2. Polimorfismo del gen de la apo E.....	97
a. Relación polimorfismo de la apo E y lípidos plasmáticos.....	99
b. Asociación entre polimorfismo de la apo E y enfermedad cardiovascular.....	100
c. Asociación entre polimorfismo de la apo E y diabetes tipo 2.....	100
5.2.3. Polimorfismo del gen de la Lipoprotein lipasa.....	100
5.2.4. Polimorfismo receptores adrenérgicos: receptor β_3 -adrenérgico.....	101
5.3. Polimorfismo genético, simvastatina y diabetes tipo 2.....	101
HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	103
SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS.....	109
1. Sujetos.....	111
1.1. Criterios de inclusión.....	111
1.2. Criterios de exclusión.....	112
2. Material.....	113
3. Métodos.....	115
3.1. Diseño del estudio.....	115
3.2. Tamaño muestral.....	115
3.3. Entrevista clínica.....	115
3.3.1. Anamnesis.....	115
3.3.2. Exploración física.....	116
a. Datos antropométricos.....	116
b. Presión arterial.....	117
c. Oscilometría.....	118
d. Resto de la exploración física.....	118
3.4. Cronograma.....	118
3.4.1. Primera fase: captación, inclusión y seguimiento.....	119
3.4.2. Segunda fase: intervención.....	119
3.4.3. Tercera fase: estudio genético y análisis estadístico.....	119
3.5. Plan de actuación.....	120
3.5.1. Criterios de tratamiento.....	120
3.5.2. Medidas higiénico-sanitarias.....	120
3.5.3. Farmacológico.....	121
a. Antidiabéticos orales y/o insulina.....	121
b. Hipolipemiente.....	121
c. Antihipertensivos.....	121
3.6. Pruebas complementarias.....	122
3.6.1. Recogida de muestra.....	122
a. Extracción sanguínea.....	122
b. Recogida de orina.....	122
3.6.2. Bioquímica.....	122
3.6.3. Fibrinógeno.....	123
3.6.4. Microalbuminuria y proteinuria.....	123
3.6.5. Biología molecular.....	124
a. Preparación bioquímica.....	124
b. Aislamiento del gen.....	124
c. Cuantificación del gen.....	125
d. Polimorfismo de la apo C-III.....	126
e. Polimorfismo de la apolipoproteína E.....	128
f. Polimorfismo del receptor β_3 -adrenérgico.....	130

g. Polimorfismo del gen de la glucógeno sintetasa.....	131
3.6.6. Electrocardiograma.....	132
3.6.7. Otras pruebas complementarias.....	132
3.7. Estudio estadístico.....	132
3.8. Método de búsqueda bibliográfica.....	133
3.9. Nivel de responsabilidad legal y recursos financieros.....	134
RESULTADOS.....	135
1. Captación de los pacientes.....	137
2. Distribución de variables.....	138
2.1. Variables con distribución normal.....	138
2.2. Variables con distribución no normal.....	140
3. Resultados de variables clínicas.....	140
3.1. Características generales de la muestra.....	140
3.1.1. Distribución por grupos.....	140
3.1.2. Distribución por género y edad.....	141
3.2. Antecedentes familiares.....	142
3.3. Antecedentes personales.....	142
3.3.1. Años del diagnóstico de diabetes tipo 2.....	142
3.3.2. Años del diagnóstico de hipertensión arterial.....	143
3.3.3. Tabaco.....	143
3.3.4. Encuesta dietética.....	144
3.3.5. Ejercicio físico.....	144
3.3.6. Eventos cardiovasculares y exitus.....	144
3.4. Exploración física.....	145
3.4.1. Datos antropométricos.....	145
3.4.2. Presión arterial.....	148
a. Valor de la presión arterial en la consulta.....	148
b. Tratamiento de la hipertensión arterial.....	149
c. Control de la hipertensión arterial en la consulta.....	150
d. Relación de presión arterial en sedestación y en bipedestación.....	150
3.4.3. Oscilometría.....	151
4. Resultados de variables de laboratorio.....	152
4.1. Resultados de bioquímica sanguínea.....	152
4.1.1. Metabolismo hidrocarbonado.....	152
a. Tratamiento y automonitorización de la diabetes tipo 2.....	152
b. Resultados del metabolismo hidrocarbonado.....	152
4.1.2. Metabolismo lipoproteico.....	154
a. Perfil lipoproteico de los pacientes en el control basal (C0).....	154
b. Modulación del perfil lipoproteico en el primer control terapéutico (C1).....	155
c. Modulación del perfil lipoproteico en el segundo control terapéutico (C2).....	158
d. Resumen en figura de la eficacia de la simvastatina en pacientes diabéticos tipo 2 con hipercolesterolemia.....	161
e. Relación datos antropométricos y metabolismo lipoproteico.....	161
4.1.3. Otras determinaciones de la bioquímica sanguínea.....	162
4.1.4. Excreción urinaria de albúmina.....	163
a. Microalbuminuria.....	163
b. Proteinuria.....	163
4.1.5. Fibrinógeno.....	163

4.2. Resultados de Biología Molecular.....	164
4.2.1. Polimorfismo del gen de la apolipoproteína C-III.....	164
a. Resultados globales.....	164
b. Resultados por género.....	165
c. Resultados por grupo.....	167
4.2.2. Polimorfismo del gen de la apolipoproteína E.....	168
a. Resultados globales.....	168
b. Resultados por género.....	169
c. Resultados por grupo.....	169
4.2.3. Polimorfismo del gen del receptor β_3 -adrenérgico.....	170
4.2.4. Polimorfismo del gen de la α_1 -glucógeno sintetasa.....	171
4.2.5. Respuesta hipolipemiente a la simvastatina en función de la apo C-III en el subgrupo de pacientes con los genotipos TT, A1A1 y E3E3.....	172
DISCUSIÓN.....	175
1. Selección de los pacientes. Distribución por grupos.....	177
2. Variables epidemiológicas y clínicas.....	178
2.1. Antecedentes personales.....	178
2.1.1. Diabetes tipo 2.....	178
2.1.2. Hipertensión arterial.....	179
2.1.3. Hábitos tóxicos: tabaco.....	179
2.1.4. ¿Hábito de vida saludable?.....	180
2.2. Exploración física.....	180
2.2.1. Datos antropométricos.....	180
2.2.2. Presión arterial.....	182
3. Variables del metabolismo hidrocarbonado y lipoproteico.....	183
3.1. Metabolismo hidrocarbonado.....	183
3.1.1. Tratamiento y automonitorización de la diabetes.....	183
3.1.2. Resultados del metabolismo hidrocarbonado.....	184
3.2. Metabolismo lipoproteico.....	185
3.2.1. Perfil lipoproteico inicial.....	185
3.2.2. Modulación del perfil lipoproteico con simvastatina.....	186
a. Control terapéutico inicial (C1).....	186
b. Control terapéutico final (C2).....	187
c. Resumen de la modulación del perfil lipoproteico.....	188
3.2.3. Relación metabolismo hidrocarbonado y lipoproteico.....	189
3.2.4. Metabolismo lipoproteico y datos antropométricos.....	189
3.2.5. Excrección renal de albúmina y simvastatina.....	189
3.2.6. Efectos secundarios de la simvastatina.....	190
4. Polimorfismo genético.....	190
4.1. Polimorfismo del gen de la apolipoproteína C-III.....	191
4.2. Polimorfismo del gen de la apolipoproteína E.....	193
4.3. Polimorfismo del gen del receptor β_3 -adrenérgico.....	194
4.4. Respuesta hipolipemiente a la simvastatina en función de la apo C-III en el grupo de pacientes con el genotipo T/T, A1/A1 y E3/E3.....	194
5. Disminución del riesgo vascular.....	195
CONCLUSIONES.....	199

ANEXOS	203
1. Glosario	205
2. Consentimiento informado	207
3. Encuesta dietética semicuantitativa	208
BIBLIOGRAFÍA	211

INTRODUCCIÓN

1. Diabetes tipo 2: generalidades.

La importancia de la diabetes estriba en la alta prevalencia e incidencia de complicaciones crónicas (micro o macrovasculares), que constituye una importante causa de morbi-mortalidad prematura y de invalidez en los países desarrollados. Es por ello por lo que se requiere el diagnóstico más precoz y un rápido y adecuado tratamiento.

1.1. Epidemiología.

Se estima que la prevalencia de diabetes en los países desarrollados oscila entre el 2 y el 6%, siendo del 85 al 95% los pacientes con diabetes tipo 2. Se considera que aproximadamente el 50% de los diabéticos permanecen sin diagnosticar¹.

En España la prevalencia total (conocida y desconocida) de diabetes se encuentra entre el 6,1%² y el 10,3%³. En la serie de Rodríguez et al.⁴ obtuvieron unos resultados de prevalencia total de 6,7% para glucemias superiores a 140 mg/dL y de 9,8% para niveles superiores a 125 mg/dL. Estos estudios determinaron la prevalencia desconocida, la cual oscila entre el 0,2% y el 3,5%.

La incidencia de la diabetes tipo 2 es de 60 a 150 casos por cada 100.000 habitantes y año.

La mortalidad de la diabetes tipo 2 es de 2 a 3 veces superior a la población general. En España es la sexta causa de muerte en edad superior a 65 años, unas 10.000 defunciones anuales⁵.

En la clínica habitual se aprecia que 5 de cada 10 diabéticos mayores de 65 años no están diagnosticados, 2 de cada 10 presentan retinopatías y 1 de cada 10 presenta proteinuria positiva antes de su diagnóstico, lo que corrobora la imperante necesidad de realizar el diagnóstico precoz de la diabetes.

La predicción estimada para el año 2.025 es considerar a la diabetes como una auténtica epidemia, pudiendo afectar a 300 millones o más de personas, relacionado con el avance de la cultura occidental y su difusión del estilo de vida poco saludable.

1.2. Impacto sobre la calidad de vida, entorno familiar, social y económico.

En relación con la población general, los pacientes con diabetes tipo 2 en España presentan peor estado de salud así como una peor percepción de ésta (calidad de vida relacionada con la salud), según lo indican los resultados del estudio realizado en Atención Primaria por Mata et al.⁶. Las diferencias son más marcadas en las dimensiones de “ansiedad / depresión” y “dolor / malestar”, las cuales se ven influenciadas por la edad, género, obesidad, presencia o no de complicaciones así como el tratamiento administrado para el control de los factores de riesgo cardiovascular. Estos autores ponen en evidencia la importancia de prevenir las complicaciones asociadas, no sólo por sí mismas, sino por la vivencia de la enfermedad.

Se estima que del 40% al 50% de los pacientes diabéticos presentan retinopatía diabética según los resultados de Klein et al.⁷. La retinopatía diabética es la responsable del 20% al 30% de las causas de ceguera total en la población general.

La nefropatía diabética es la principal causa de enfermedad renal crónica. El paciente con diabetes tiene un riesgo relativo de presentar insuficiencia renal 25 veces superior a la población general. La prevalencia de nefropatía diabética oscila según el país Europeo entre el 4,2% y el 17,6%⁸, como se expresa en la *tabla 1*.

Tabla 1: Prevalencia (expresados en %) de la nefropatía diabética según el país europeo y el tamaño muestral (n).

País	n	años	Prevalencia
Suecia	120	1.988 – 93	4,2
Alemania	290		7,4
España	1.348	1.995 – 96	8,9
Dinamarca	557	1.987	13,7
Holanda	137	1.987 – 88	16,0
Italia	1.574	1.988	17,6

La neuropatía diabética presenta una prevalencia del 66% en la diabetes tipo 2, sobre todo si se incluye en su diagnóstico los estudios electrofisiológicos⁸.

La Diabetes origina más del 50% de las amputaciones en EE.UU.⁹. Aproximadamente del 40 al 50% de los enfermos diabéticos desarrollan a lo largo de su vida úlceras en el pie.

El riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, accidente vasculocerebral y arteriopatía periférica) en pacientes diabéticos tipo 2 es de dos a tres veces superior a la población general¹⁰.

La atención a los pacientes diabéticos representa unos costes económicos muy elevados pero difícil de valorar con exactitud, entre otras causas, por carecer de unos métodos estándares adecuados y consensuados. La tasa de morbilidad hospitalaria fue del 83 por 100.000 habitantes en 1.999, con una estancia media de 11 días y un impacto económico apreciable en los costes hospitalarios sobre todo por las complicaciones a largo plazo¹¹.

1.3. Clasificación y criterios de diagnóstico.

En 1.995 se reunió un comité internacional de expertos, patrocinado por la American Diabetes Association (ADA), para adaptar la nomenclatura y los criterios diagnósticos, llegando a un consenso en 1.997¹²⁻¹⁴ y actualizado en 2.003¹⁵ (Tabla 2).

Estas recomendaciones han sido aceptadas por varias instituciones internacionales, incluida la Organización Mundial de la Salud (OMS), así como varios comités científicos (SemFyc, Sociedad Española de Arteriosclerosis, etc.).

Tabla 2: Clasificación de la Diabetes.

- ⇒ Diabetes tipo 1
 - Autoinmune.
 - Idiopática.
- ⇒ Diabetes tipo 2
- ⇒ Otros tipos específicos de diabetes
- ⇒ Diabetes gestacional
- ⇒ Glucemia basal alterada (GBA)
- ⇒ Intolerancia a la glucosa

1.3.1. Nomenclatura de la Diabetes.

La nueva nomenclatura abarca un importante número de entidades, caracterizadas por hiperglucemias; éstas son:

1. Diabetes tipo 1: enfermedad cuya etiopatogenia fundamental es autoinmune, caracterizada por una destrucción de las células β de los islotes de Langerhans del páncreas, lo que provoca un déficit o ausencia de insulina, y, por tanto, una hiperglucemia mantenida. La idiopática supone un porcentaje escaso de pacientes que no presenta autoanticuerpos.

2. Diabetes tipo 2: esta entidad nosológica se caracteriza por falta de sensibilidad periférica a la acción de la insulina (denominado resistencia a la insulina) y alteración en la secreción de insulina ante el estímulo de la glucosa. Se incluyen muchos y diferentes tipos etiopatogénicos de diabetes, que pueden variar desde la resistencia a la insulina predominante, con insuficiencia relativa de la secreción, hasta un defecto de la secreción de insulina, acompañado de resistencia.

3. Otros tipos específicos de diabetes: procesos que cursan con hiperglucemia secundaria a enfermedad o síndrome, como pueden ser pancreatitis, hipotiroidismo, hipertiroidismo, farmacológico (por ejemplo, corticoides, β -bloqueantes), etc.

4. Diabetes gestacional: hiperglucemia gravídica, habitualmente durante el segundo trimestre y que suele autolimitarse una vez ha finalizado el embarazo. En su etiopatogenia intervienen la secreción apocrina de las hormonas placentarias con efecto hiperglucemiante. Se considera factor de riesgo de diabetes tipo 2.

5. Glucemia basal alterada (GBA): existe un intervalo de niveles de glucemia en ayunas en el que se aprecia una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular que en normoglucemia.

6. Intolerancia a la glucosa: intervalo de niveles de glucemia alterado tras sobrecarga oral de glucosa en el que se aprecia una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular que en la normalidad.

1.3.2. Criterios diagnósticos de Diabetes.

Se han modificado los criterios diagnósticos de diabetes¹⁶ (*Cuadro 1*):

1. Se considera normal la glucemia en ayunas inferior a 100 mg/dL.

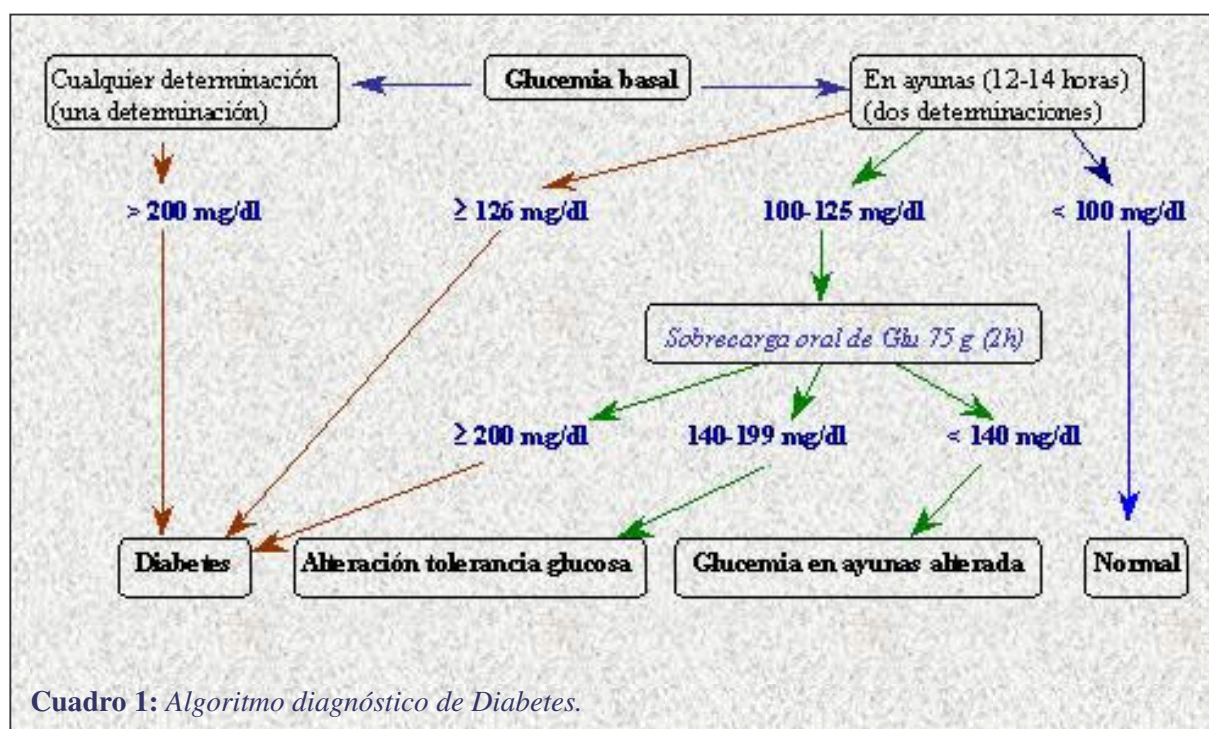
2. Se define diabetes si presenta:

- Nivel de glucosa plasmática basal en ayunas, en dos o más determinaciones, igual o superior a 126 mg/dL, ó

- Glucemia casual igual o superior a 200 mg/dL junto a la presencia de síntomas cardinales (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso), ó

- Glucemia igual o superior a 200 mg/dL tras 2 horas de sobrecarga oral con 75 g de glucosa.

La sobrecarga oral de glucosa no es recomendada actualmente en la práctica clínica diaria, salvo que las cifras de glucemia basal se encuentran entre 100 y 125 mg/dL, en la que se realizará una sobrecarga oral de 75 g de glucosa, diagnosticándose diabetes si la glucemia a las 2 horas es superior a 200 mg/dL, intolerancia a la glucosa si las cifras oscilan entre 140 y 199 mg/dL y glucemia basal alterada si la cifra a las 2 horas es inferior a 140 mg/dL.



El consejo de expertos y el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) recomienda, a todo individuo de 45 años o más, la realización de una glucemia en ayunas, repetida cada 3 años si es normal, aunque se recomienda que se realice con anterioridad si presenta algún factor de riesgo de diabetes u otro factor de riesgo cardiovascular¹⁷.

1.4. Pruebas complementarias.

Para el control de los niveles de glucemias hay una serie de pruebas complementarias, mediante las cuales, podemos valorar la eficacia del tratamiento instaurado, seguimiento de éste y determinar el riesgo de presentar complicaciones. Las más importantes son la monitorización de la glucemia y la determinación de la hemoglobina glicada (HbA_{1c}).

1.4.1. Monitorización de la glucemia.

Uno de los objetivos de la monitorización y/o automonitorización de la glucemia (AMG) es valorar dichos niveles, para modificar hábitos y tratamiento con el objetivo de conseguir un control óptimo, según las recomendaciones de la ADA del 2.002¹⁸ (Tabla 3).

Las determinaciones de la monitorización de la glucemia están sujetas a fallos de la técnica y los registros pueden contener errores por acción o por omisión, por lo que son necesarias otras pruebas complementarias como puede ser la determinación de la hemoglobina glicada, que nos permita conocer de forma más óptima los niveles reales de glucemia.

1.4.2. Hemoglobina glicada (HbA_{1c}).

La hemoglobina glicada identifica a las fracciones menores de la hemoglobina en adultos. La membrana plasmática de los eritrocitos es permeable a la glucosa, y, según la concentración de ésta, se une a la hemoglobina de forma irreversible, por lo que la determinación de la HbA_{1c} es la medida de la glucemia de la vida media del eritrocito (120 días)¹⁹. El incremento de los niveles plasmáticos de hemoglobina glicada en los pacientes diabéticos va a ser proporcional a la glucemia media existente durante las cuatro a doce semanas previas, proporcionando un índice objetivo que se correlaciona directamente con el riesgo de complicaciones diabéticas.

La hemoglobina glicada se expresa como porcentaje de la hemoglobina total, es decir, la fracción de ésta que lleva glucosa unida a ella. Según cuál sea el método de ensayo y el laboratorio utilizado, la prueba recibe el nombre de glucohemoglobina, hemoglobina glicada o hemoglobina glucosada.

La concentración de hemoglobina glicada es un parámetro que puede utilizarse para evaluar la eficacia del tratamiento realizados en las últimas cuatro a doce semanas¹⁸.

La hemoglobina glicada permite validar la exactitud de la automonitorización de la glucemia siendo el valor más fiable (*Tabla 3*).

Tabla 3: *Controles glucémicos en personas con diabetes (ADA, 2.002).*

Control	Unidad	Normal	Objetivo	Acción adicional sugerida
<i>Glucosa media preprandrial</i>	mg/dL	< 110	90 – 130	<90 / > 150
<i>Glucosa media antes de acostarse</i>		< 120	110 – 150	<110 / > 200
<i>Glucosa media postprandrial</i>		< 140	110 – 150	> 180
<i>HbA_{1c}</i>	%	< 6	< 7	> 8

Algunas patologías y moléculas afectan a los resultados de la hemoglobina glicada produciendo falsos positivos y negativos:

1. Causas que producen una cifra baja de HbA_{1c} (falsos negativos).

- Aumento de la eritropoyesis (hemorragia, embarazo, esplenectomía, hemólisis, etc.).
 - Hemoglobinopatías (enfermedad de células falciformes o la hemoglobina C o D).
2. Causas que producen una cifra alta de la HbA_{1c} (falsos positivos).
- Aumento de los niveles de uremia.
 - Concentraciones elevadas de hemoglobina fetal.
 - Dosis elevadas de ácido acetilsalicílico (> 10 g/día).
 - Concentraciones altas de etanol.

1.5. Tratamiento farmacológico.

El tratamiento de la diabetes consiste en corregir el trastorno metabólico, de modo que la situación se aproxime a la fisiológica del individuo, ya que de esta manera se previene o retrasa la aparición de complicaciones y además se mantiene o mejora la sensación de bienestar y calidad de vida.

Para ello se inicia con medidas higiénico-sanitarias y educación diabetológica. El tratamiento farmacológico, si es necesario, consiste en la administración de antidiabéticos orales (ADO) y/o insulina.

Según los resultados del estudio UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)²⁰⁻²¹, el riesgo de desarrollar complicaciones vasculares en diabéticos tipo 2 fue inferior en el grupo que realizó un tratamiento intensivo del control del metabolismo hidrogenado que el de grupo control. Aunque el estudio UKPDS ha contribuido en un mejor abordaje terapéutico de los pacientes diabéticos tipo 2, no se evidenció una reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares (excepto en el grupo tratado con metformina) paralela a la reducción de la glucemia basal y de la hemoglobina glicada, por probable insuficiente control de la hiperglucemia postprandial. En el grupo tratado con metformina se redujo en un 21% el riesgo de muerte por diabetes (IC al 95%: 17% – 24%) y en un 14% el riesgo de infarto de miocardio (IC al 95%: 8% – 21%) cuando se redujo un punto la HbA_{1c}²².

Otro aspecto a destacar, sobre el cual se está investigando, es si la diabetes tipo 2 se puede prevenir o retrasar su aparición. En el Nurses' Heart Study, a un subgrupo con 84.941 mujeres exentas de patología vascular, diabetes o cáncer se le realizó un seguimiento durante 20 años sobre el estilo de vida (actividad física, dieta, hábitos tóxicos – tabaco y alcohol –) y se demostró que el grupo con un índice de masa corporal inferior a 25, dieta con baja carga

glucémica, rica en fibra y ácidos grasos poliinsaturados y reducida en ácidos grasos saturados, actividad física moderada (al menos caminar media hora al día) y no fumadoras, presentó un riesgo relativo de diabetes bajo (RR = 0,09, intervalo de confianza 0,05 – 0,17). Los autores concluyeron que la mayoría de los casos de diabetes tipo 2 se podrían prevenir con un estilo de vida más saludable²³.

En el estudio Da Quing²⁴, realizado sobre una población china durante 6 años, demostró que la dieta y el ejercicio físico redujo un 42% la incidencia de diabetes tipo 2 en pacientes con intolerancia a la glucosa. El estudio realizado en Finlandia por Tuomilehto et al.²⁵, con un periodo de seguimiento de 6 años, observó que la incidencia de diabetes tipo 2 en el grupo en el que se intervino con modificación de la dieta y ejercicio físico moderado fue del 5,3%, muy inferior al del grupo control que fue del 11,6%.

Por ello, los cambios en el estilo de vida hacia estilos más saludables son efectivos en la prevención de la diabetes tipo 2, por lo que habría que incidir en la educación sanitaria como herramienta fundamental para realizar prevención primaria.

Desde el punto de vista terapéutico farmacológico disponemos de varios antidiabéticos orales e insulina, cuya primera indicación, contraindicación y efectos secundarios se exponen de manera resumida en la *tabla 4*.

Tabla 4: Datos clínicos más relevantes de los antidiabéticos orales y de la insulina.

Fármaco	Primera indicación	Contraindicación	Efectos secundarios
Sulfonilureas	Diabetes tipo 2 No obeso	Embarazo y lactancia Insuficiencia renal Insuficiencia hepática	Náuseas, vómitos. Aplasia medular, etc. Rush, púrpura, etc.
Meglitinidas	Diabetes tipo 2 Hiperglucemia postprandial No obeso	Insuficiencia renal avanzada Insuficiencia hepática severa Embarazo y lactancia	Hipoglucemia
Biguanidas	Diabetes tipo 2 Obesos Dislipemia	Insuficiencia renal, hepática, respiratoria o cardíaca. Embarazo y lactancia Alcoholismo	Náuseas, vómitos. Diarrea Acidosis láctica (rara)
Acarbosa	Hiperglucemia postprandial	Insuficiencia renal, hepática Trastorno gastro-intestinal Embarazo y lactancia	Flatulencia-meteorismo Dolor abdominal Diarreas
Glitazonas	Diabetes tipo 2 y obesidad Resistencia insulina	Insuficiencia hepática Insuficiencia cardíaca Embarazo y lactancia	Aumento del peso Edema
Insulina	Fracaso de ADO Tratamiento agudo Embarazo Insuficiencia renal o hepática grave		

En la actualidad se disponen de varios grupos de antidiabéticos orales con distintos mecanismos:

- a. Estimulación de la secreción de insulina: sulfonilureas y meglitinidas.
- b. Disminuyendo la resistencia a la insulina: biguanidas y glitazonas.
- c. Disminuyendo o retrasando la absorción intestinal de carbohidratos: inhibidores de la α -glucosidasa.

1.5.1. Sulfonilureas.

Son fármacos que aumentan la secreción de insulina por las células β pancreáticas al despolarizar la membrana celular y aumentar la entrada de Ca^{2+} . Además, potencian el efecto de la insulina sobre el transporte de los hidratos de carbono en el músculo y el tejido adiposo, así como en el hígado, favorecen el aumento de la glucólisis, la disminución de la gluconeogénesis y la potenciación de la síntesis de glucógeno.

Las diferencias entre las sulfonilureas se deben a la estructura química de cada una de ellas, lo que determina cambios en su farmacocinética (Tabla 5).

Tabla 5: Características farmacocinéticas de las diferentes sulfonilureas [dosis al día (mg/día), tiempo, en horas, para alcanzar la concentración máxima ([Máx] en horas), vida media en plasma en horas ($T_{1/2}$)].

Fármaco	Generación	Dosis/día	[Máx]	$T_{1/2}$ (h)	Excreción
<i>Tolbutamida</i>	Primera	500 – 3.000	3 – 4	4,5 – 6,5	Renal
<i>Clorpropamida</i>		100 – 500	2 – 4	36	
<i>Glibenclamida</i> ¹	Segunda	2,5 – 15	2 – 3	10 – 16	Renal: 50 % Biliar: 50 %
<i>Glipizida</i> ^{2,3}		2,5 – 15	2	2 – 6	
<i>Gliquidona</i> ⁴		15 – 120	2	4	
<i>Glicacida</i> ²		80 – 320	3 – 6	12	
<i>Glisentida</i>		2,5 – 20	1	4	
<i>Glimepirida</i>		1 - 8	1	9 – 24	Renal: 60 % Biliar: 40 %

1. Sulfonilurea más potente.
2. Recomendable con edad superior a 65 años
3. Recomendable en insuficiencia hepática leve.
4. Recomendable en insuficiencia renal leve

La indicación de estos fármacos es en pacientes diabéticos tipo 2 sin sobrepeso y en obesos que no se controlan con dieta y metformina.

En el 10% de los pacientes se produce el fallo primario de las sulfonilureas, es decir que al cabo de un mes no se observa respuesta clínica. En la mayoría de los casos, la falta del

control glucémico con el tratamiento farmacológico es más tardía, recibiendo el nombre de fallo secundario (se estima en un 9% por año). En la práctica clínica, a los 10 ó 15 años de antigüedad sólo la tercera parte de los pacientes se controlan de forma satisfactoria con sulfonilureas debido a que se produce un descenso del efecto secretor de insulina por las células β pancreáticas.

Como complicación más importante de estos fármacos es la hipoglucemia, la cual es más frecuente en personas con edad más avanzada, mal estado nutricional, insuficiencia renal o interacción con otro fármaco (AINEs, cimetidina, alopurinol, dicumarínicos, IECA, IMAO, etc.) o consumo de alcohol. Su efecto secundario más frecuente es el aumento de peso.

Contraindicados en la diabetes tipo 1, embarazo y lactancia, cirugía mayor, antecedentes de alergia a sulfamidas, enfermedad hepática o renal.

1.5.2. Meglitinidas.

También denominadas glinidas, estimulan la síntesis y secreción de insulina postprandial por la célula β pancreática, pero utilizando un receptor diferente al de las sulfonilureas, inhibiendo los canales de potasio ATP-dependiente de las células β pancreáticas.

Las indicaciones son similares a las sulfonilureas, pero producen menos efectos secundarios que éstas, no aumentando el peso, con un menor riesgo de hipoglucemias, pudiéndose utilizar en caso de insuficiencia hepática o renal leve.

Interaccionan con numerosos fármacos (AINEs, IECA, IMAO, etc.), inhibiendo su acción (hormonas tiroideas, tiazidas, corticoides, anticonceptivos orales, etc.) y con las contraindicaciones semejantes a las sulfonilureas, salvo que la insuficiencia hepática y renal debe ser avanzada o severa para no aconsejar el tratamiento con estos fármacos.

1.5.3. Biguanidas.

El descenso de la glucemia mediante las biguanidas se produce sobre todo por la disminución de la liberación hepática de glucosa²¹ reduciendo la glucogenolisis como la neoglucogénesis, así como por otros efectos menos conocidos: disminución de la absorción intestinal de glucosa, aumento del número de receptores de insulina e incremento de la acción periférica de la insulina, etc.

Estas moléculas tienen un efecto beneficioso sobre el metabolismo lipoproteico, ya que disminuyen los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol total y c-LDL, además de producir un descenso del peso corporal.

Están indicados en pacientes diabéticos tipo 2, obeso y con dislipemia, así como en la hiperinsulinemia que no se controla con dieta, ejercicio físico y/o sulfonilureas. El estudio UKPDS²¹ puso de manifiesto, en los pacientes tratados con metformina, una reducción del 29% en el riesgo de las complicaciones microvasculares, una reducción del 39% del riesgo de infarto agudo de miocardio y del 41% del riesgo de accidente vasculocerebral.

La complicación fundamental que presentan los pacientes tratados con biguanidas son las alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, sabor metálico) que aparece en el 30% de los tratamientos instaurados. Interaccionan con el alcohol, están contraindicados en la insuficiencia hepática, renal, respiratoria o cardiaca congestiva severa, en el embarazo o lactancia, cirugía mayor y durante 24 horas después de contrastes yodados.

1.5.4. Inhibidores de alfa-glucosidasa intestinal.

Retrasan la digestión de disacáridos, dextrinas y almidón al bloquear de forma selectiva y reversible a la alfa-glucosidasa, disminuyendo la glucemia postprandial.

Los fármacos comercializados en la actualidad son la acarbosa y el miglitol.

Estos fármacos están indicados en pacientes diabéticos tipo 2 con glucemias basales moderadamente altas y manifiestas hiperglucemias postprandiales, pudiendo ir asociado a terapias combinadas a sulfonilureas o insulina.

Entre sus efectos secundarios destacan flatulencia y dolor abdominal apareciendo en el 30% de los casos. Estos fármacos están contraindicados en el embarazo, la lactancia, pancreatitis, insuficiencia renal, cirrosis hepática y síndrome de malaabsorción.

1.5.5. Glitazonas.

También denominadas tiazolidinedionas, son fármacos agonistas del receptor PPAR-gamma (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas) presentes en los tejidos periféricos. La activación de este receptor produce un aumento de la sensibilidad a la insulina de los hepatocitos, adipocitos y miocitos del músculo esquelético, así como una reducción de la producción hepática de glucosa.

En la actualidad existen tres moléculas de este grupo terapéutico: troglitazona [retirado por la FDA (Food and Drug Administration) por casos de toxicidad hepática muy grave], rosiglitazona y pioglitazona.

Las glitazonas modulan también el metabolismo lipoproteico, de tal forma que la rosiglitazona incrementa los niveles de colesterol total y de c-LDL y produce un leve descenso de triglicéridos, mientras que la pioglitazona incrementa los niveles de c-HDL y disminuyen los triglicéridos sin observarse cambios en el colesterol total y c-LDL²⁶⁻²⁷.

La indicación es en monoterapia oral, en pacientes con diabetes tipo 2, cuando el tratamiento con metformina no se puede realizar o en combinación con metformina cuando existe sobrepeso o con sulfonilureas en el caso de contraindicación al uso de metformina.

Entre sus efectos secundarios destaca el incremento de peso y la aparición de edemas en los miembros inferiores. En raras ocasiones se puede producir un incremento transitorio de las aminotransferasas (aunque existe el precedente de la troglitazona, no se considera la toxicidad hepática como un efecto de clase de estos fármacos) o anemia leve por hemodilución.

Interaccionan con los anticonceptivos orales y están contraindicados en pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia cardiaca y tratamiento combinado con insulina.

1.5.6. Insulina.

La terapia con insulina²⁸, después de 75 años utilizándose en la práctica clínica, constituye el hito histórico más importante en el tratamiento de la diabetes.

La administración de insulina trata de corregir la alteración básica de la diabetes, que es la disminución global de la actividad insulínica. La insulina regula los niveles plasmáticos de glucosa disminuyendo su producción hepática y aumentando la captación y la utilización en el tejido muscular y adiposo.

Indicada tras el fracaso terapéutico después de un correcto tratamiento con antidiabéticos orales, así como en caso de contraindicaciones al tratamiento oral y en procesos de intenso estrés (por ejemplo intervenciones quirúrgicas), embarazo y lactancia, pérdida de peso no explicable, nefropatía crónica grave o evolucionada y diabetes secundaria a patología pancreática.

Tipos de insulina (*Tabla 6*):

1. *Insulina simple*. También denominada *insulina no modificada* o *rápida*. La ingeniería genética ha permitido modificar algunos aminoácidos de la cadena de insulina para producir diversos análogos, cuya finalidad es modificar el tiempo de absorción (Lispro y Aspart).

2. *Insulinas retardadas o intermedias*. Modificando el contenido de protamina y cinc, se obtuvo la insulina NPH.

3. *Mezclas bifásicas de insulinas*. Existen además otras insulinas que consisten en una mezcla de insulina simple con NPH en proporciones variables.

4. *Insulinas lentas o ultralentas*: perteneciente a este grupo se encuentran los análogos lentos (Glargina y Dermir), todas con unas características semejantes.

Tabla 6: Resumen de los diferentes tipos de insulina: inicio de acción (Inicio), efecto máximo (Efecto) y vida media en plasma ($T_{1/2}$) expresados en hora.

	Inicio	Efecto	$T_{1/2}$
<i>Insulina rápida o simple</i>	¼ – 1	1 ½ – 4	5 – 9
<i>Análogos insulina rápida</i>	0 – ¼	½ – 3	2 – 5
<i>Insulina intermedia o NPH</i>	1 – 2 h	3 – 8	12 – 14
<i>Insulina lenta</i>	2 – 2,5	10 – 16	18 – 26

No existe una pauta fija para la dosificación de la insulina, sino que ésta depende de:

1. el conocimiento de la farmacodinámica de las distintas insulinas.
2. la sensibilidad individual, y
3. el estilo de vida (comidas, actividad física, tipo de trabajo, etc.) de cada paciente.

2. Factores de riesgo y diabetes tipo 2. Síndrome Metabólico Crónico.

2.1. Factores de riesgo cardiovascular y tablas.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la patología con una mayor morbi-mortalidad en los países desarrollados en personas con edad superior a 45 años. La cardiopatía isquémica (CI) es la primera causa de mortalidad en hombres mayores de 40 años y en mujeres mayores de 64 años. La segunda enfermedad cardiovascular con más alta morbi-mortalidad es la enfermedad vasculocerebral (EVC) siendo la arteriopatía periférica (AP) la tercera en frecuencia.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular presentan, con mayor frecuencia que en la población general, una condición de signos biológicos, estilos de vida y hábitos adquiridos, que se denominan factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que determinan un aumento de la probabilidad de presentar un evento cardiovascular.

Los factores de riesgo cardiovascular más importantes, además de la edad y el género, son el tabaco, la hipertensión arterial y la dislipemia. La relación de éstos se incrementa con otros factores de riesgo cardiovascular que, aunque sean menos importantes, la presencia de ellos condicionan un aumento en la incidencia de enfermedad cardiovascular.

Los factores de riesgo se clasifican en dos grandes grupos (*Tabla 7*):

Tabla 7: Clasificación de los Factores de Riesgo Cardiovasculares.

No modificables	Modificables
1. Edad.	1. Tabaco.
2. Género.	2. Hipertensión arterial.
2.1. Masculino > 45 años.	3. Aumento del c-LDL.
2.2. Femenino > 55 años.	4. Descenso del c-HDL.
3. Mujer postmenopáusica.	5. Obesidad.
4. Herencia: familiar de 1 ^{er} grado con CI o muerte súbita < 55 años en hombres ó < 65 años en mujeres.	6. Sedentarismo.
5. Antecedentes personales de enfermedad cardiovascular.	7. Resistencia a la insulina.
6. Diabetes.	8. Hipertrofia ventricular izquierda.
	9. Alteraciones del fibrinógeno.
	10. Aumento de la lipoproteína (a).
	11. Microalbuminuria.

a. Factores de riesgo no modificable, marcador de riesgo o riesgo inevitable.

b. Factores de riesgo modificables: se puede incidir sobre ellos, de tal manera que se pueden controlar e incluso suprimir, disminuyendo el riesgo de patología cardiovascular.

La intervención sobre los diferentes factores de riesgo cardiovascular produce en los enfermos con cardiopatía isquémica una mejora en la calidad de vida, un aumento de la supervivencia, una disminución en la incidencia de eventos cardíacos y una reducción de las necesidades de intervención tanto diagnósticas como terapéuticas.

Grundty estableció en 1.999 que los factores de riesgo podrían agruparse según distinta categoría, dependiendo del mecanismo de su participación en el proceso de la patología vascular²⁹:

a. Factores causales o principales: hábito tabáquico, hipertensión arterial, hipercolesterolemia o aumento del c-LDL, disminución del c-HDL e hiperglucemia.

b. Factores condicionantes: hipertrigliceridemia, aumento de la lipoproteína (a), aumento del número de partículas pequeñas y densas de c-LDL, homocisteinemia, alteración de los factores de coagulación.

c. Factores predisponentes: obesidad, sedentarismo, historia familiar de muerte prematura por enfermedad cardiovascular, género masculino, factores étnicos y resistencia a la insulina.

d. Factores contribuyentes a la formación de la placa aterosclerótica: edad, engrosamiento de las arterias carótidas y depósito de calcio coronario

Las distintas sociedades científicas, en su afán de prevenir la arteriosclerosis y dado su origen multifactorial, recomiendan la estimación del riesgo cardiovascular global para clasificar a las personas en los distintos grupos de riesgo y poder priorizar las intervenciones con fármacos sobre los factores de riesgo. El abordaje más correcto de la prevención cardiovascular requiere una valoración conjunta de los diferentes factores de riesgo por medio del cálculo del riesgo cardiovascular³⁰.

Existen diferentes formas de determinar el riesgo en función de la enfermedad cardiovascular incluida:

1. Riesgo de infarto: infarto de miocardio sintomático y muerte de causa coronaria.
2. Riesgo coronario total: riesgo de infarto más angina de esfuerzo de inicio, angina inestable e infarto de miocardio asintomático.
3. Riesgo de muerte cardiovascular: muerte por cardiopatía isquémica, muerte cerebrovascular y otras causas de muerte cardiovascular.

4. Riesgo cardiovascular: Riesgo de muerte cardiovascular más riesgo coronario total más accidente vasculocerebral isquémico, claudicación intermitente e insuficiencia cardíaca.

La equivalencia entre los distintos riesgos es si el riesgo de infarto se multiplica por 1,5 se obtiene el riesgo coronario y si éste se multiplica por 1,3 se obtiene el riesgo cardiovascular³¹.

El riesgo cardiovascular puede calcularse mediante dos métodos:

1. Cualitativo: se basa en la suma de factores de riesgo y clasifica el riesgo en leve, moderado y alto.

2. Cuantitativo: nos da un número, que es la probabilidad de presentar un evento cardiovascular en un determinado tiempo.

El riesgo cardiovascular es la probabilidad de presentar una enfermedad vascular, en un periodo de tiempo determinado, generalmente de 5 ó 10 años. Se asume un riesgo cardiovascular elevado en aquel paciente que tenga más de un 2% anual (20% en 10 años).

El cálculo se realiza a través de las Tablas de Riesgo Cardiovascular; la más utilizada está basada en la ecuación de riesgo del Estudio de Framingham³². Las Tablas de Riesgo Cardiovascular que recomiendan las Sociedades Europeas y Nacionales de Cardiología, Hipertensión Arterial y Arteriosclerosis para el cálculo del riesgo coronario utilizan las variables de edad, género, consumo de tabaco, colesterol total y presión arterial sistólica.

El Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS)¹⁷ de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria continúa aconsejando el uso de las tablas de Anderson de 1.991 en prevención primaria (*Tabla 8*), las cuales calculan el riesgo coronario³². Las Tablas de Anderson se han modificado recientemente (2.001), de tal manera que el riesgo vascular del paciente diabético es superior al 20%, al considerar el NCEP-III como equivalente de riesgo. A su vez, el método cuantitativo más utilizado por las diferentes Sociedades Europeas son las tablas Task Force II (*Tablas 9 – 12*)³³.

Los resultados del estudio de Baena et al.³⁴ realizado en Atención Primaria, según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes de 1.997 y utilizando la tabla de Anderson, concluyeron que el 31,7% de los diabéticos se consideraron que tenían un riesgo de enfermedad cardiovascular alta, frente al 27,7% de los pacientes con glucemia basal alterada y el 14,5% de los normoglucémicos.

Las tablas del estudio SCORE³⁵, en el que se seleccionaron a personas de 12 países europeos incluido España, estima sólo el riesgo de muerte cardiovascular, cuyo umbral lo estiman en el 5% para la consideración de riesgo elevado. La utilización de estas tablas tiene la

gran ventaja de que el cálculo se realiza sobre población europea, existiendo diferencias entre países con riesgo elevado de muerte cardiovascular y otros con riesgo bajo.

Sería necesario realizar estudios sobre las implicaciones prácticas de utilizar una u otra tabla, así como validación y equivalencia entre el riesgo cardiovascular y el riesgo de muerte cardiovascular.

Tabla 8: Tabla de predicción del riesgo de coronario del estudio de Framingham o de Anderson.

Mujer		Hombre		c-HDL	P	CT	P	PAS	P	Otra patología	P
Edad	P	Edad	P								
30	-12	30	-2	25-26	7	139-151	-3	98-104	-2	Fumador/ra	4
31	-11	31	-1	27-29	6	152-166	-2	105-112	-1	Hombre diabético	3
32	-9	32-33	0	30-32	5	167-182	-1	113-120	0	Mujer diabética	6
33	-8	34	1	33-35	4	183-199	0	121-129	1	Hipertrofia ventrículo izquierdo	9
34	-6	35-36	2	36-38	3	200-219	1	130-139	2		
35	-5	37-38	3	39-42	2	220-239	2	140-149	3		
36	-4	39	4	43-46	1	240-262	3	150-160	4		
37	-3	40-41	5	47-50	0	263-288	4	161-172	5		
38	-2	42-43	6	51-55	-1	289-315	5	173-185	6		
39	-1	44-45	7	56-60	-2	316-330	6				
40	0	46-47	8	61-66	-3						
41	1	48-49	9	67-73	-4						
42-43	2	50-51	10	74-80	-5						
44	3	52-54	11	81-87	-6						
45-46	4	55-56	12	88-96	-7						
47-48	5	57-59	13								
49-50	6	60-61	14								
51-52	7	62-64	15								
53-55	8	65-67	16								
56-60	9	68-70	17								
61-67	10	71-73	18								
68-74	11	74	19								

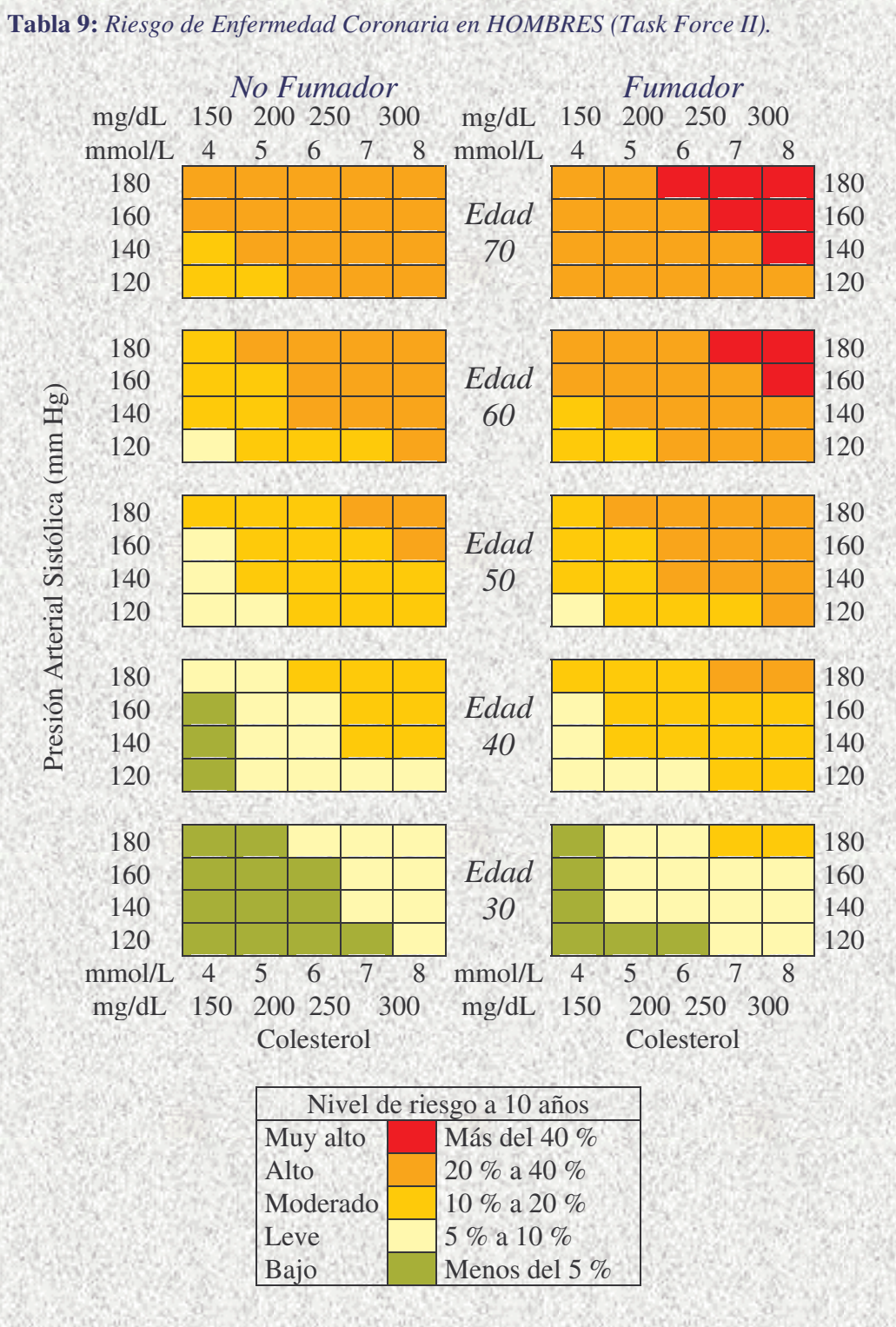
Sumar los puntos:

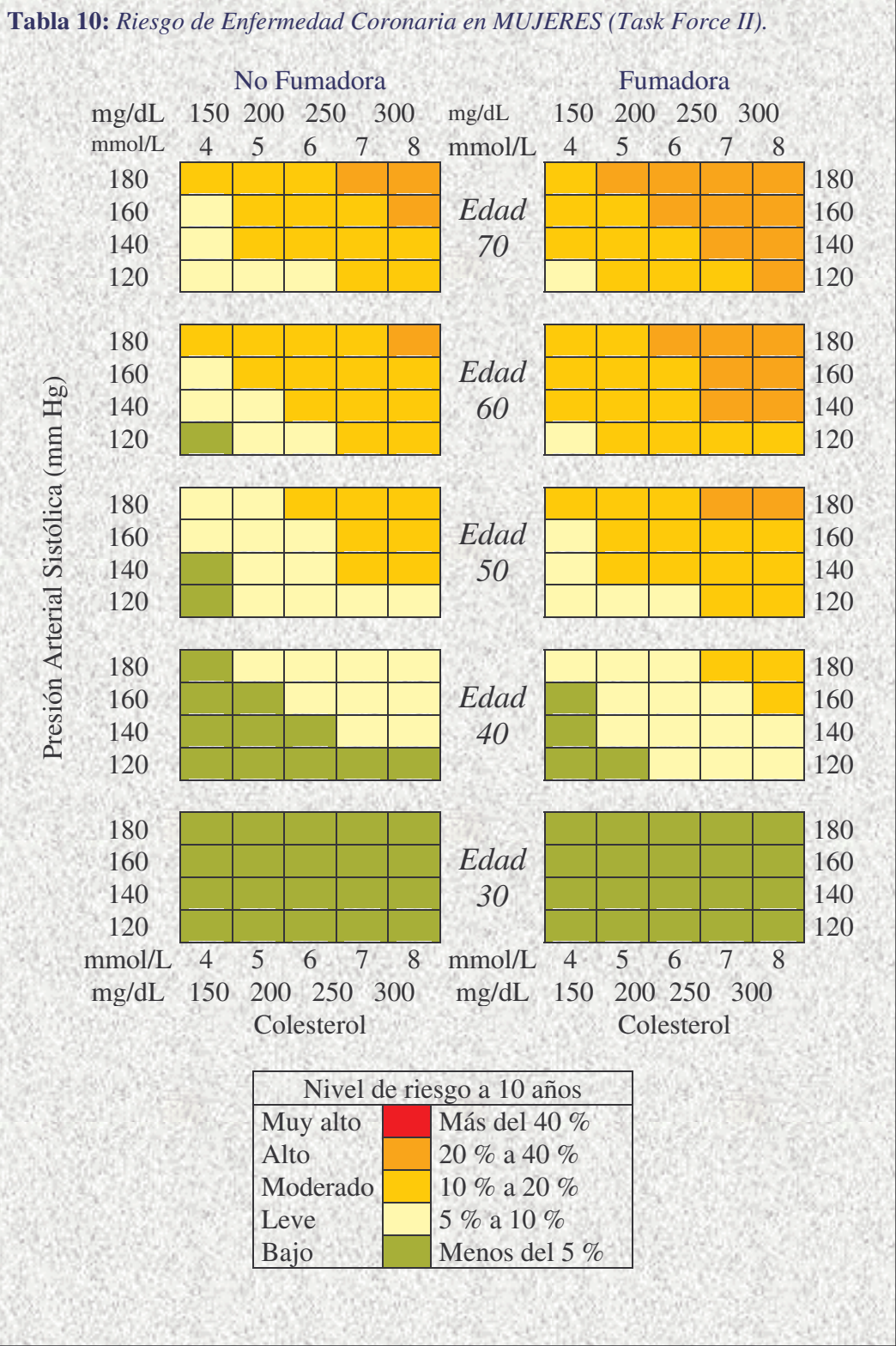
Edad (hombre o mujer) + c-HDL + Colesterol Total + Presión arterial sistólica (PAS) + Otras patologías

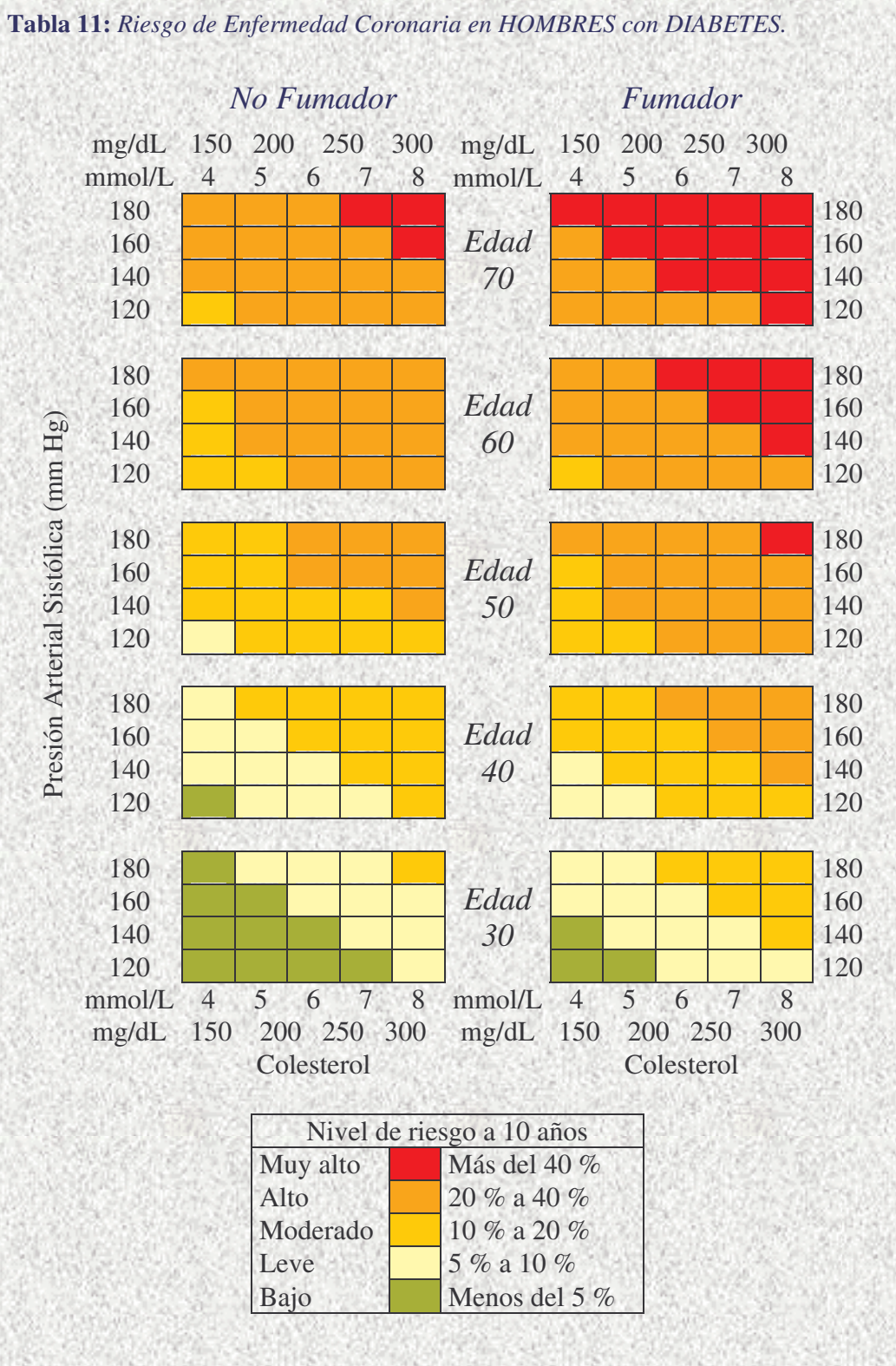
Comprobar la probabilidad, en %, del riesgo correspondiente al total de puntos (P) a 5 y 10 años.

Comparar con el riesgo medio a los 10 años.

Probabilidad Riesgo Cardiopatía Coronaria											Riesgo medio a 10 años			
P	5	10	P	5	10	P	5	10	P	5	10	Edad	Mujer	Hombre
≤1	<1	<2	11	3	6	21	9	19	31	24	40	30-34	<1	3
2	1	2	12	3	7	22	11	21	32	25	42	35-39	<1	5
3	1	2	13	3	8	23	12	23				40-44	2	6
4	1	2	14	4	9	24	13	25				45-49	5	10
5	1	3	15	5	10	25	14	27				50-54	8	14
6	1	3	16	5	12	26	16	29				55-59	9	16
7	1	4	17	6	13	27	17	31				60-64	12	21
8	2	4	18	7	14	28	19	33				65-69	12	24
9	2	5	19	8	16	29	20	36				70-74	13	30
10	2	6	20	8	18	30	22	38						







2.2. Síndrome metabólico crónico.

En el San Antonio Heart Study³⁶ se apreció que en la quinta década de la vida el 85% de los pacientes diabéticos eran hipertensos y obesos; además el 80% de las personas obesas tenían una intolerancia a la glucosa, muchas de éstas presentaron dislipemias (aumento del c-VLDL, LDL pequeñas y densas y disminución del c-HDL) y alteraciones de la fibrinólisis.

El estudio TranSTAR³⁷, con un diseño de casos y controles realizado en España y con un tamaño muestral de 371 personas en cada grupo, demostró que los diabéticos tipo 2 presentaron valores superiores en las variables relacionadas con el síndrome de resistencia a la insulina como son: índice de masa corporal, presión arterial sistólica y diastólica, glucemia basal, glucemia postprandial y triglicéridos.

La resistencia a la insulina se define, según la Sociedad Española de Diabetes³⁸, como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en tejidos dianas, como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo.

Un alto porcentaje de los pacientes diabéticos tipo 2 se podrían incluir en el denominado Síndrome Metabólico Crónico o Síndrome X^{14,39} caracterizado por la presencia de las siguientes entidades nosológicas descritas en la *tabla 13*.

Tabla 13: Síndrome Metabólico Crónico³⁸.

1. Alteración metabolismo hidrocarbonado.
 - 1.1. Hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina.
 - 1.2. Intolerancia a la glucosa.
 - 1.3. Diabetes tipo 2.
2. Hipertensión arterial (>130/80 mmHg).
3. Obesidad abdominal.
4. Alteración metabolismo lipoproteico.
 - 4.1. Aumento del c-VLDL y c-LDL.
 - 4.2. Descenso del c-HDL.
 - 4.3. Aumento del c-LDL subtipo B.
 - 4.4. Aumento de Triglicéridos
5. Hiperfibrinogenemia.
6. Hiperuricemia.
7. Disfunción endotelial.
8. Microalbuminuria y/o proteinuria.

En la actualidad existen varias definiciones del síndrome metabólico crónico entre las cuales destacamos la definición de la Organización Mundial de la Salud (1.999) y la del Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (2.002). Ambos grupos de

trabajo consideran la presencia de resistencia a la insulina o hiperinsulinemia como criterio necesario para el diagnóstico de síndrome metabólico crónico⁴⁰.

Los criterios de la OMS tienen como base la presencia de intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2 o resistencia a la insulina y dos o más criterios:

1. Hipertensión arterial, presencia de cifra superior a 140/90 mmHg.
2. Dislipemia, definida como presencia de hipertrigliceridemia (superior a 150 mg/dL) o disminución de c-HDL (inferior a 35 mg/dL en hombres ó 39 mg/dL en mujeres)
3. Obesidad central o visceral.
4. Microalbuminuria: presencia superior a 20 µg/minuto de albúmina ó superior a 30 mg/g en el cociente albúmina / creatinina

Criterios del Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina: presencia de resistencia a la insulina o hiperinsulinemia en ayunas superior al percentil 75, con dos o más de los siguientes criterios:

1. Hiperglucemia.
2. Hipertensión arterial, presencia de cifra superior a 140/90 mmHg.
3. Dislipemia, valores plasmáticos de triglicéridos superiores a 180 mg/dL o c-HDL inferiores a 40 mg/dL

El tercer panel de expertos para la detección, evaluación y tratamiento del colesterol (ATP-III) en el año 2002, propusieron unos criterios diagnósticos más útiles en la práctica clínica, prescindiendo de la determinación de la resistencia a la insulina o hiperinsulinemia. Debido a la accesibilidad de los criterios del ATP-III se deberían incorporar a la práctica clínica habitual para la detección precoz del riesgo cardiovascular. El síndrome metabólico crónico se define como aquel paciente que presenta tres o más de los siguientes criterios⁴¹:

1. Obesidad abdominal, diámetro de la cintura superior a 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres.
2. Hipertrigliceridemia superior a 150 mg/dL.
3. Valores de c-HDL inferior a 40 mg/dL en hombres y 50 mg/dL en mujeres.
4. Hipertensión arterial, con cifra superior a 130/85 mmHg.
5. Glucemia basal superior a 110 mg/dL.

La prevalencia del síndrome metabólico crónico en Europa, según los criterios de la OMS, oscila entre el 23% en hombres y el 12% en mujeres⁴⁰, excluyendo los diabéticos.

Se ha propuesto que la resistencia a la insulina o la hiperinsulinemia compensadora como los mecanismos fisiopatológicos de unión entre las diferentes patologías que forman el

síndrome metabólico crónico. Posiblemente todos los componentes del síndrome metabólico crónico están relacionados e influidos por su naturaleza poligénica⁴².

La incidencia de diabetes e hipertensión arterial aumenta con la edad en los países más industrializados, en comparación con aquellos en vías de desarrollo, en el que la incidencia de dichas patologías no son tan elevadas, por lo que también tiene importancia los factores ambientales, culturales, sociales, etc.

Algunos autores consideran que la resistencia a la insulina es un factor de riesgo vascular⁴³, pero éste se modificará según la presencia o no de otro factor de riesgo. En cambio otros estudios no han llegado a la conclusión de que la resistencia a la insulina sea un factor de riesgo independiente⁴⁴⁻⁴⁵.

Se están determinando un número cada vez mayor de genes candidatos a formar parte de la entidad poligénica y multifactorial que constituye el síndrome metabólico crónico. Entre aquellos genes que se han relacionado con la sensibilidad a la insulina se encuentra la familia de los PPAR-gamma2, los cuales tienen un papel muy importante en la diferenciación de los adipocitos y en la expresión de diversos genes.

2.3. Diabetes tipo 2 e hipertensión arterial.

La hipertensión arterial (HTA) en diabéticos tipo 2 presenta una prevalencia 2 ó 3 veces superior a la población general, aumentando ésta con la edad y la presencia de nefropatía, de tal manera que la prevalencia de HTA en el diabético tipo 2 llega a ser del 72% en ausencia de microalbuminuria y del 90% cuando ésta es positiva⁴⁶.

En España la prevalencia de hipertensión arterial conocida en diabéticos tipo 2 es del 66,7% con cifras superiores a 130/80 mmHg según el estudio DIAPA realizado en atención primaria⁴⁷. En el estudio TranSTAR realizado en pacientes diabéticos tipo 2 la hipertensión arterial estimada fue del 65,5%³⁷.

Además, los pacientes con hipertensión arterial esencial presentan una propensión más elevada a desarrollar diabetes tipo 2⁴⁸.

La hipertensión arterial, tanto sistólica como diastólica, se relacionan con la incidencia de cardiopatía isquémica y accidente vasculocerebral. El riesgo aumenta de forma continua a lo largo del rango de presiones. La asociación de hipertensión arterial y diabetes acelera la

aparición de macroangiopatía y microangiopatía, teniendo una mayor prevalencia de enfermedad vasculocerebral⁴⁹⁻⁵¹ y progresión a la nefropatía y a la retinopatía diabética.

Los diabéticos suelen presentar presión arterial sistólica (PAS) aislada más elevada que en la población general, debido a una pérdida de distensibilidad vascular de las grandes arterias. La hipertensión arterial del paciente diabético tipo 2 suele ser de tipo sistólico, patrón *non-dipper* (no reductor de su presión arterial nocturna) y de difícil control. Aquellas personas que padecen neuropatía diabética autónoma pueden presentar hipertensión arterial supina con hipotensión ortostática⁵².

La presencia de diabetes tipo 2 e hipertensión arterial incrementa hasta 4 veces el riesgo cardiovascular en comparación con la población no diabética.

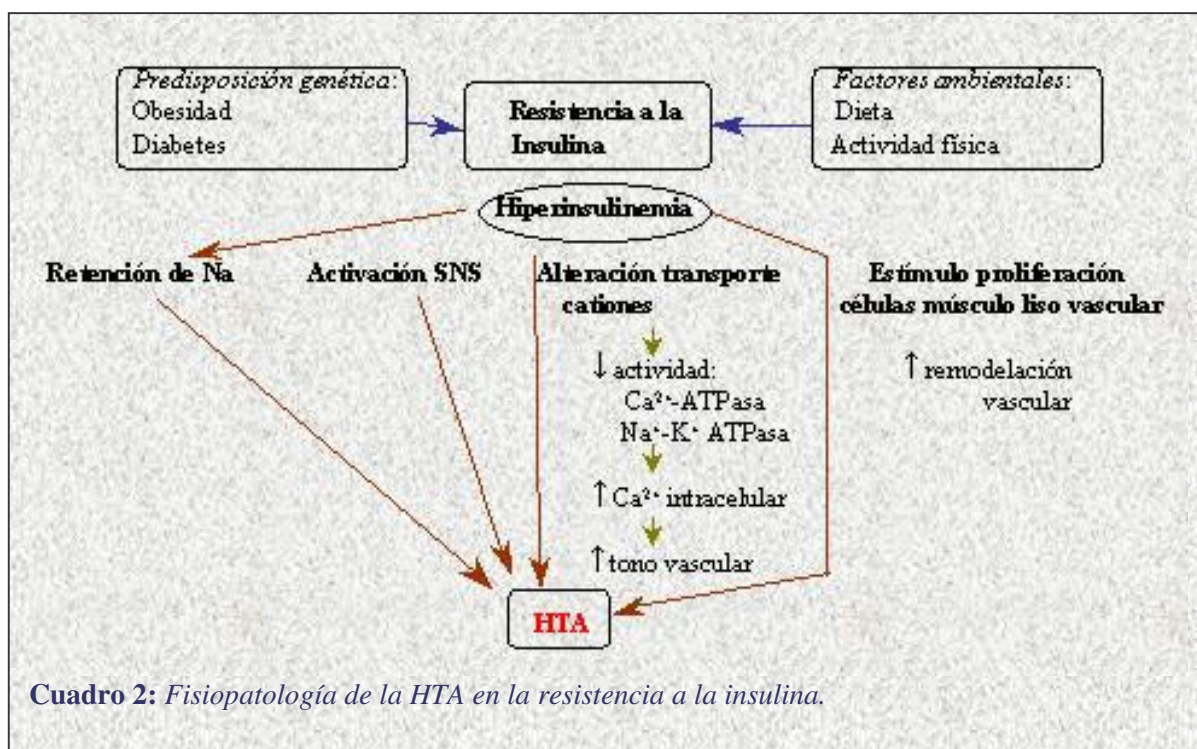
El estudio UKPDS⁵³, con 4.801 pacientes, demostró que aproximadamente el 75% de las complicaciones vasculares y renales en diabéticos pueden atribuirse a la hipertensión arterial, sobre todo a la sistólica, de tal forma que una reducción de 10 mmHg de la presión arterial sistólica disminuye en un 12% las complicaciones y en 15% los exitus. En este estudio se demostró que aquellos pacientes con cifras de presión arterial sistólica entre 125 y 142 mmHg tiene 2 veces más riesgo de presentar un episodio de accidente vasculocerebral que aquellos con cifras de presión arterial sistólico igual o inferior a 125 mmHg.

2.3.1. Patogenia.

La hipertensión arterial en estados hiperinsulinémicos presenta varios mecanismos que podrían explicar la relación existente entre resistencia a la insulina e hipertensión esencial⁵⁴ como se resume en el *cuadro 2*.

Existe una predisposición genética asociada a la presencia de una serie de factores medioambientales que va a favorecer la aparición de este cuadro fisiopatológico.

A su vez, como se demostró en los estudios CAPP⁵⁵ con captopril y HOPE⁵⁶ con ramipril, la intervención terapéutica sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona de los pacientes disminuyó la probabilidad de presentar diabetes tipo 2, por lo que es posible que la hipertrofia y vasoconstricción que ocurre en la hipertensión arterial favorezca la menor disponibilidad de insulina en el músculo esquelético, lo que condicionaría la hiperinsulinemia.



a. Función del Na⁺.

La insulina tiene un efecto estimulante directo sobre la reabsorción tubular renal de Na⁺, por acción sobre los túbulos contorneados proximal y distal, así como sobre el asa de Henle⁵⁷. La glucosuria puede provocar un aumento de la reabsorción del Na⁺ tubular a través del cotransporte de glucosa-Na⁺.

La expansión del volumen extracelular por incremento del sodio plasmático suprime el eje renina-angiotensina-aldosterona y aumenta la secreción del factor natriurético atrial, características de la hipertensión arterial en el paciente diabético tipo 2⁵².

b. Actividad del sistema simpático.

La insulina tiene acción simpaticomimética sobre el hipotálamo medial⁵⁸ por lo que esta acción puede incrementar la contractibilidad cardíaca provocando vasoconstricción en arteriolas periféricas, con el posterior desarrollo de hipertensión.

c. Modulación del transporte de cationes.

El aumento de la resistencia periférica y de la reactividad vascular puede estar relacionado con la alteración en varios sistemas de transporte de membrana: Ca^{2+} -ATPasa, Na^+ - K^+ ATPasa y cotransporte Na^+ - H^+ .

2.3.2. Tratamiento.

a. Objetivos terapéuticos.

La Sociedad Europea de Hipertensión y la de Cardiología⁵⁹ concluyeron que la presión arterial en diabéticos tipo 2 debe reducirse a cifras inferiores a 130/80 mmHg. Estas directrices hacen hincapié en las medidas sanitarias no farmacológicas (pérdida de peso, reducción de la ingesta de sal, evitar el sedentarismo) con el objetivo de realizar un cambio hacia hábitos de vida más saludables que lleguen a reducir las cifras tensionales. En cuanto a la indicación del tratamiento farmacológico, las directrices del consenso europeo abogan en la necesidad de utilizar terapias combinadas, en caso de que fuera preciso para alcanzar el objetivo terapéutico.

El VII Informe del Joint National Committee para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión (JNC-VII) concluye que es preciso la asociación de dos o más fármacos para alcanzar el objetivo terapéutico de cifras inferiores a 130/80 mmHg⁶⁰, al igual que la Sociedad Europea de hipertensión y Cardiología.

b. Medidas higiénico-sanitarias.

Se debe recomendar una ingesta moderada de sal hasta un nivel inferior a 100 mmol/d (2,3 g de Na^+ o 6 g de ClNa). A su vez también se debe recomendar la reducción del peso, el aumento de la realización de ejercicio físico y, por ende, la disminución del sedentarismo.

c. Farmacológico.

El tratamiento farmacológico es similar a los pacientes con hipertensión arterial teniendo en cuenta que los fármacos antihipertensivos pueden afectar de forma adversa al control de la glucemia, al metabolismo lipídico, a la enfermedad renal o la neuropatía diabética (*Tabla 14*).

Tabla 14: *Modificación del metabolismo hidrocarbonado y lipídico del tratamiento antihipertensivo [EI (efecto indeseable)].*

Fármaco	Tolerancia Glu	Perfil de lípidos	Observaciones
IECA	Aumentada	No se modifica	- Fármaco de primera elección - Mejora la sensibilidad a la insulina - Reduce la presión intraglomerular - EI: ↓ función renal, hiperpotasemia e hipotensión
ARA-II	Aumentada	No se modifica	- Fármaco de primera elección*
Antagonista Ca ²⁺	No se modifica	No se modifica	- EI: hipotensión
α ₁ -bloqueantes	Aumentada	Reduce c-LDL Eleva c-HDL	- Mejora la sensibilidad a la insulina. - EI: hipotensión postural
Tiazidas	No se modifica	Eleva el c-LDL Eleva TG Reduce el c-HDL	- No fármaco de primera elección
β-bloqueantes	Disminuido	Eleva TG Reduce c-HDL	- Enmascara síntomas de hipoglucemia. - Retraso recuperación de hipoglucemia. - HTA grave inducida por catecolaminas, durante episodios de hipoglucemia. - Puede empeorar la arteriopatía periférica.

* Según las directrices de las Sociedades Europeas de HTA y Cardiología⁵⁹.

En el estudio LIFE⁶¹ se demostró una reducción de la enfermedad vascular aguda, muerte cardiovascular y mortalidad total en diabéticos tipo 2 en tratamiento con losartán comparado con el grupo al que se le administró atenol.

El fármaco antihipertensivo ideal no debería tener efectos adversos sobre el metabolismo de la glucosa y de las lipoproteínas, así como debería tener un efecto preventivo sobre las complicaciones de la diabetes. Actualmente no existe un consenso sobre el tratamiento de elección, salvo en los siguientes supuestos:

1. La disfunción autónoma en diabéticos les predispone a presentar hipotensión ortostática con hipertensión arterial supina, por lo que está indicado el empleo de vasodilatadores de acción corta (IECA o antagonista del Ca²⁺) inmediatamente antes de acostarse para disminuir la hipertensión arterial supina nocturna.

2. Para el control de la nefropatía diabética, el factor más importante es la regulación de la presión arterial, por lo que los fármacos que más evidencia tiene son los ARA-II e IECAs.

2.4. Diabetes tipo 2 y obesidad.

La obesidad es una enfermedad metabólica del mundo occidental con una prevalencia elevada, constituyendo una causa importante del aumento de la morbi-mortalidad cardiovascular debido a su asociación con los otros factores de riesgo vascular.

Los resultados del estudio Framingham⁶², considera a la obesidad como un factor de riesgo independiente, mientras que otros autores no la consideran como tal⁶³⁻⁶⁴. Sin embargo, la mayoría de los estudios no ofrecen duda que la obesidad mórbida disminuye la esperanza de vida de los pacientes. Existen controversias en cuanto a la relación entre obesidad grado ligero o moderado y mortalidad cardiovascular, de tal forma que los individuos obesos en los que se asocian varios factores de riesgo tienen mayor mortalidad⁶⁵. Por ejemplo, en los varones un incremento del 10% en el peso corporal provoca un aumento de un 30% en el riesgo coronario sobre los otros factores de riesgo.

La prevalencia de la obesidad en España es del 14,5% entre 25 y 60 años, siendo del 15,7% en mujeres y del 13,3% en hombres y el sobrepeso presenta una prevalencia del 39%⁶⁶.

En la Encuesta Nacional de Salud de 1.997 se aprecia que el 45,6% de la población española es sedentaria con un bajo grado de actividad física, lo que supone un factor de riesgo importante para desarrollar la diabetes. Las comunidades Autónomas del Sur son más inactivas que las del norte, por lo que el riesgo es superior⁵.

2.4.1. Relación diabetes tipo 2 y obesidad.

La obesidad se define como un aumento de composición de la grasa corporal traduciéndose en un incremento del peso corporal.

La diabetes tipo 2 es dos veces más frecuente en personas con obesidad grado I y hasta 10 veces más en aquellos con obesidad grado II⁶⁵. El riesgo relativo de desarrollar diabetes tipo 2 en las personas obesas frente a aquellas con un peso moderado oscila entre el 3 y el 11%¹¹.

Las mujeres obesas que tienen un índice cintura / cadera (ICi/Ca) en el percentil 75 de la distribución tiene un riesgo tres veces superior de desarrollo de diabetes tipo 2 que aquellas con un índice cintura / cadera en el percentil 25⁶⁷.

Los cambios hormonales que se producen en la mujer durante la menopausia condicionan un incremento en la prevalencia de hipertensión y diabetes tipo 2 debido a la modificación en la masa grasa relacionada con la edad.

Una distribución de la grasa corporal, predominantemente abdominal o visceral, está asociada a cambios del metabolismo hidrocarbonado y lipídico consistente en una mayor resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, c-HDL bajo e hipertensión arterial⁶⁸.

El estudio de Ostlund et al.⁶⁹ demostró que la obesidad en la población general, sobre todo la abdominal, se asocia a un perfil lipídico aterogénico, con un predominio de la LDL_b, que parece ser similar a la observada en pacientes con diabetes tipo 2.

Se desconoce gran parte de la patogenia de la dislipemia secundaria a la obesidad; se sabe que el tejido adiposo es funcionalmente heterogéneo, pudiéndose encontrar diferencias significativas entre el tamaño y el número de adipocitos, la actividad de la lipoproteína lipasa y las actividades lipolíticas basal y estimulada por catecolaminas (lipasas sensibles a hormonas). La elevada actividad lipolítica de los adipocitos del epiplon provoca un mayor flujo de ácidos grasos libres al hígado, lo cual estimula la producción hepática de triglicéridos y la secreción de VLDL, reduciendo la extracción hepática de insulina plasmática y finalmente provocando hiperinsulinemia sistémica y resistencia a la insulina⁷⁰.

El ejercicio físico produce una disminución de la grasa, sobre todo abdominal, lo que condiciona un descenso de la resistencia a la insulina y, como consecuencia, una disminución de la morbi-mortalidad cardiovascular.

La obesidad así como la diabetes tipo 2, de patogenia multifactorial y poligénica, están imbricada por numerosos mecanismos fisiopatológicos en común, por lo que Zimmet ha propuesto el término de “*diabesidad*”⁷¹.

2.4.2. Diagnóstico y valoración de la obesidad.

Para la evaluación de la obesidad se pueden utilizar diversas técnicas (*Tabla 15*), la mayoría de las cuales se reservan para los estudios de investigación, utilizándose sólo las técnicas antropométricas para la práctica clínica.

Tabla 15: *Métodos de determinación del contenido graso en el organismo.*

<p>↳ Métodos antropométricos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Talla, peso, IMC. - Circunferencias, ICi/Ca. - Diámetro sagital. - Pliegues cutáneos. <p>↳ Densitometría:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pesada en inmersión. - Pletismografía. <p>↳ Técnicas dilucionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agua corporal total. - Potasio corporal total. - Grasa corporal total. 	<p>↳ Otras técnicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interactancia infrarroja. - Impedanciometría. - Activación de neutrones. - Absorciometría de doble fotón. - Ultrasonidos. - Tomografía axial. - Resonancia magnética.
--	---

a. Índice de masa corporal.

El grado de obesidad se establece en función del índice de masa corporal (IMC), Body Mass Index (BMI) o índice de Quetelet por ser este valor el que mejor correlación tiene con el porcentaje de grasa corporal. Este índice fue rescatado en 1.972 por Keys de la ecuación del astrónomo Belga Quetelet (1.869) y se define como el cociente entre el peso, expresado en Kg, y la altura al cuadrado, expresada en m². Es el parámetro antropométrico más utilizado en la práctica clínica habitual y en los estudios de investigación.

En adultos, entre 25 y 65 años, se establecen distintos grados de obesidad en función del IMC según la Sociedad Española para el estudio de la Obesidad y las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (Tabla 16)⁷². El intervalo de valores del IMC entre 25 y 26,9 Kgm⁻² se podría considerar como normopeso en aquellos varones sin otro factor de riesgo. La obesidad de grado I, también se denomina sobrepeso o exceso de peso, mientras que la obesidad mórbida (IMC > 40) corresponde a la del grado IV.

Tabla 16: *Clasificación de la Obesidad según el IMC.*

Grado de obesidad	IMC *
Normopeso	20 – 25
Obesidad grado I	27 – 29.9
Obesidad grado II	30 – 34.9
Obesidad grado III	35 – 39.9
Obesidad grado IV	≥ 40

* Unidades IMC: Kgm⁻²

b. Circunferencias: índice cintura / cadera (ICi/Ca).

Se consideran la circunferencia de la cintura, la cadera y el cociente entre ambas (ICi/Ca) como métodos antropométricos pronóstico de riesgo cardiovascular.

Existen discrepancias entre autores relativas a los límites que separan la obesidad androide y la ginecoide en España⁶⁵. Los resultados de recientes estudios epidemiológicos aconsejan los siguientes puntos de cortes para diferenciar los dos tipos de obesidad, androide y ginecoide (Tabla 17).

Tabla 17: Tipos de obesidad según el ICi/Ca.

Obesidad	Hombre	Mujer
Androide	> 1	> 0.9
Ginecoide	< 1	< 0.9

Los hombres suelen tener una mayor cantidad de grasa abdominal, proporcionándoles el patrón androide o “en manzana”. En cambio el sobrepeso en las mujeres se manifiesta por mayores cantidad de grasa glútea y, por ello, presentan mayores circunferencias de la cadera, denominado patrón ginecoide o “en pera”.

El índice cintura / cadera se ha demostrado que es una medida de distribución de la grasa corporal, así de las complicaciones metabólicas y cardiovasculares que puede presentar la obesidad. En varones un índice cintura / cadera superior a 0,95 se considera de alto riesgo, mientras que en mujeres es cuando este índice es superior a 0,8.

Según Pouliot et al.⁷³, una medida de cintura superior a 100 cm se relaciona con alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas y los hidratos de carbono. Además, siguiendo las recomendaciones de la ATP III, un criterio diagnóstico de Síndrome Metabólico es presentar un perímetro de cintura superior a 102 cm en el hombre ó 98 cm en la mujer⁴¹.

c. Otras técnicas antropométricas: pliegues cutáneos.

La valoración de los pliegues cutáneos (bicipitales, tricipitales, subescapular y supriliaco) se realiza mediante la utilización de un caliper. El aumento en el grado de adiposidad incrementa el error en las mediciones realizadas por el caliper siendo su variabilidad entre un 11 y el 24%, por dicho motivo es una medida poco utilizada en la práctica clínica diaria aplicándose en estudios de investigación.

2.5. Diabetes tipo 2 y microalbuminuria / proteinuria.

La microalbuminuria, o presencia de pequeñas cantidades de albúmina en la orina (30 – 300 mg/24 h) tiene una prevalencia difícil de determinar ya que no existen suficientes estudios epidemiológicos realizados en la población general⁴², aunque algunos autores

consideran que después de 10 años de evolución de la diabetes del 20 al 25% de los pacientes presentarán microalbuminuria positiva⁷⁴.

Se debe a una alteración en la permeabilidad de la membrana basal y al incremento de presión y/o flujo en los capilares glomerulares, por lo que hay afectación intersticio-tubular en la reabsorción de la albúmina excretada.

Diversos estudios transversales asocian la microalbuminuria en la diabetes tipo 2 con la presencia de cardiopatía isquémica⁷⁵, arteriopatía periférica⁷⁶ y se relacionan con la presencia de marcadores de disfunción endotelial⁷⁷. Una serie de estudios prospectivos han demostrado que la microalbuminuria es un marcador de riesgo independiente en la diabetes tipo 2⁷⁸⁻⁸⁰. Estos resultados también se obtienen en el estudio de Valmadrid et al.⁸¹ con una duración de 12 años.

La proteinuria, o presencia de más 300 mg/día o cifras superiores a 0,03 en el cociente albúmina / creatinina en orina de 24 horas, en aquellas personas que presentan algún otro factor de riesgo cardiovascular, se asocia a la existencia de una lesión vascular subyacente y a una mayor morbi-mortalidad⁸².

Los pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria y/o proteinuria presentan niveles más elevados de presión arterial y dislipemia, sobre todo debido a una elevación del colesterol total, triglicéridos y Lp (a) junto a un descenso del c-HDL. Además, la nefropatía provoca un aumento en la concentración plasmática de los productos finales de la glucosilación avanzada, cuya acumulación en los tejidos favorece la arteriosclerosis.

En el Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)⁸³, estudio de cohorte con un seguimiento de 4,5 años sobre una población con microalbuminuria, se apreció que el grupo con diabetes (3.498 pacientes) presentó un mayor riesgo cardiovascular (RR de 1,83; IC al 95%: 1,64 – 2,05), un mayor número de hospitalizaciones (RR de 3,23; IC al 95%: 2,54 – 4,10) y un incremento de la mortalidad total (RR de 2,09; IC al 95%: 2,54 – 4,10) que el grupo no diabético (5.545 pacientes). A su vez, el estudio HOPE demostró que el incremento del riesgo cardiovascular es proporcional al aumento en la secreción de microalbuminuria, cuando se superan las cifras de 1,62 mg/mmol del cociente albúmina / creatinina (RR 1,97; IC al 95%: 1,73 – 2,25).

Por ello en el 7º informe JNC⁶⁰ se considera a la microalbuminuria como uno de los factores de riesgo cardiovascular principales, aunque, de forma incongruente, no la consideran como una prueba sistemática de laboratorio. Las Sociedades Europeas de Hipertensión

Arterial y Cardiología⁵⁹ incluyen a la microalbuminuria como un factor que indica deterioro de órganos diana, y a la proteinuria como un signo de enfermedad renal.

Todos los métodos cualitativos y semicuantitativos de determinación de microalbuminuria se ven influenciados por la ingesta de líquidos, el volumen de la diuresis y la concentración urinaria resultante. Para disminuir la variabilidad se utiliza el cociente albúmina / creatinina excretada, que si es superior a 20 ng/mmol es diagnóstico de microalbuminuria.

Recientemente, diferentes estudios han demostrado como la administración de distintos ARA-II a pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y microalbuminuria previenen el desarrollo de la nefropatía diabética y disminuyen el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca⁸⁴⁻⁸⁶.

En conclusión, un buen control metabólico de la diabetes tipo 2, junto a la reducción de la hipertensión arterial, con el uso de antagonistas de los receptores AT-I de la angiotensina II e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, son medidas efectivas para reducir los niveles de excreción urinaria de albúmina a corto plazo, siendo más eficaz cuando antes se inicie.

2.6. Diabetes tipo 2 y alteración de la coagulación.

El sistema de coagulación y el fibrinolítico son importantes en la patogenia de la arteriosclerosis. En la diabetes se alteran dichos sistemas, provocando un estado de trombofilia; entre éstas se produce el aumento de la agregación plaquetaria, aumento de los niveles de factores de la coagulación y el deterioro de la fibrinólisis (*Tabla 18*).

Tabla 18: Alteraciones en el sistema de coagulación y de la fibrinólisis en Diabetes tipo 2.

	Alteraciones	Rel hiperglucemia
Factores de coagulación	Incremento de VII	Se modifica
	Incremento de IX, X	-
	Disminución antitrombina III	Se modifica
	Incremento factor de von Willebrand	-
Fibrinógeno	Disminuido (aumento PAI-1)	Se modifica
Plaquetas	Incremento agregación	

2.7. Diabetes tipo 2 y tabaco.

Fumar es la causa previsible de muerte más importante en los países desarrollados.

El tabaco aumenta el riesgo de enfermedad vascular, cáncer de pulmón y muerte súbita. Dicho riesgo guarda relación con el número de cigarrillos, la precocidad del hábito y el tipo de tabaco.

Al abandonar el hábito tabáquico el riesgo de enfermedad cardiovascular decrece en un 50% durante el primer año y se aproxima al de los no fumadores al cabo de 2 – 10 años.

Según datos de la Encuesta Nacional de Salud de 1.997, el 35,7% de los mayores de 15 años fuman; el consumo de tabaco por encima de 45 años es menor que en edades inferiores, siendo del 12% en personas de 65 a 74 años⁵. No existen diferencias en la prevalencia de tabaquismo entre personas diabéticas y no diabéticas⁸⁷.

Aunque si bien existen muchas relaciones patogénicas entre el consumo de tabaco y otros factores de riesgo cardiovascular, la relación entre el hábito tabáquico y la diabetes tipo 2 es compleja. El tabaco se relaciona de forma inversa con el índice de masa corporal, pero la distribución de la grasa es sobre todo abdominal, aumentando la resistencia a la insulina⁸⁸.

En el estudio de Will et al.⁸⁷, sobre una población de unos 275.000 hombres y 436.000 mujeres, comprobaron que la incidencia de diabetes es mayor al aumentar el consumo de tabaco; así por ejemplo, los hombres que consumen más de 40 cigarrillos al día, tiene una tasa de incidencia ajustada de 1,74. En las mujeres, el abandono del hábito tabáquico a partir de 5 años reduce la incidencia de diabetes tipo 2 siendo similar a la de las no fumadoras; sin embargo en los hombres este efecto es a partir de los 10 años.

El consumo de tabaco tiene un riesgo relativo de muerte por cardiopatía isquémica para el diabético de 2,2 frente a los pacientes sin diabetes⁸⁹.

El estudio Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) demostró que la intervención con mayor beneficio potencial en el grupo con diabetes versus grupo sin diabetes fue abandonar el hábito tabáquico, superior al control de la presión arterial, toma de antidiabéticos orales y estatinas⁹⁰.

2.8. Diabetes tipo 2 y los nuevos factores de riesgo vascular.

En la actualidad existen otros factores de riesgo vascular sobre los cuales se están realizando diversos estudios de investigación. Entre ellos la homocisteína⁹¹ la cual actúa sobre la barrera endotelial facilitando una actividad protrombótica, disminuyendo la disponibilidad de óxido nítrico y aumentando la matriz extracelular y la producción de colágeno.

También los reactantes de fase aguda de inflamación, especialmente la proteína C reactiva (PCR) ultrasensible tiene una alta sensibilidad en la predicción de riesgo vascular⁹². Como inductores de la inflamación en el desarrollo de la placa de aterosclerosis se han valorado agentes infecciosos, como *Chlamydia psittaci*, *Helicobacter pylori* o *Herpes virus*⁹³.

Se tiene que realizar estudios de investigación para valorar la relación de estos nuevos factores de riesgo vascular con la diabetes tipo 2 y la macroangiopatía diabética.

3. Enfermedad vascular en la diabetes tipo 2.

La incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) se halla elevada en los diabéticos, como lo demuestra el estudio Multiple Risk Factor Intervention Trial⁹⁰ en el que el riesgo de muerte en hombres por ECV a los 12 años es tres veces superior en diabéticos (n = 5.163) comparados con el grupo sin diabetes (n = 347.078), independientemente de la edad, etnia, cifras de colesterol, consumo de tabaco y presión arterial.

La incidencia de cardiopatía isquémica en mujeres diabéticas triplica a aquellas sin diabetes e iguala el riesgo al de los varones no diabéticos, presentando una mortalidad por enfermedad vascular mayor que los hombres con diabetes con edades superiores a 50 años.

La hiperglucemia contribuye de forma independiente al riesgo cardiovascular y sus efectos se suman a la de los otros factores de riesgo.

El tratamiento de la diabetes hasta hace pocos años se centraba en el control de la glucemia, el cual consigue prevenir las complicaciones microvasculares. El tratamiento de los factores de riesgo en la diabetes actualmente se basa en datos fiables de ensayos clínicos, prospectivos, aleatorizados, de forma que pueden realizarse recomendaciones específicas según el caso.

3.1. Complicaciones vasculares en la diabetes tipo 2.

Las complicaciones crónicas de la diabetes se dividen en función del calibre de las arterias o arteriolas afectas, de tal forma que la macroangiopatía diabética afecta a vasos de gran y medio diámetro, mientras que la microangiopatía diabética afecta a los vasos inferiores (como son las arteriolas) (Tabla 19).

Tabla 19: *Complicaciones crónicas de la diabetes.*

↳ Macroangiopatías	↳ Microangiopatías
✓ Cardiopatía isquémica	✓ Nefropatía diabética
✓ Accidente vasculo-cerebral	✓ Retinopatía diabética
✓ Arteriopatía periférica	✓ Neuropatía diabética

3.2. Macroangiopatía diabética

3.2.1. Introducción.

En la macroangiopatía diabética se produce el desarrollo de una arteriosclerosis precoz lo que condiciona una elevada morbi-mortalidad. La macroangiopatía diabética supone del 75% al 80% de los casos de fallecimiento en estos pacientes⁹⁴⁻⁹⁶ y, aproximadamente, el 78% de las hospitalizaciones⁵⁴.

En España existen pocos estudios en el que se determine la causa de la mortalidad en la diabetes tipo 2, siendo el estudio de Salgado et al.⁹⁷ el que demostró que la enfermedad cardiovascular representó el 47,5% del total de las muertes, con el inconveniente de que no se puede generalizar ya que la población tenía una edad media elevada (75 ± 10 años) y un nivel socioeconómico bajo.

Más del 50% de los nuevos diagnósticos de diabetes tipo 2 presenta historia de enfermedad vascular. En el estudio Raval Sud la macroangiopatía diabética afectó al 30,5% de los diabéticos estudiados⁹⁸.

La evolución de la enfermedad cardiovascular es más rápida y de peor pronóstico en diabéticos que en la población sin diabetes⁹⁹, siendo la miocardiopatía diabética y la neuropatía autónoma los factores que predisponen a una elevada mortalidad por infarto agudo de miocardio según la revisión de Ampudia-Blasco et al.¹⁰⁰.

En el estudio OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) con 8.013 pacientes, los diabéticos hospitalizados por angor inestable o infarto no transmural ($n = 1.718$) presentaron un riesgo relativo de mortalidad del 1,5 (IC al 95%: 1,35 – 1,79)¹⁰¹.

El estudio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) presentó cifra superior de riesgo de mortalidad global (2,5) siendo más elevada en el caso de las mujeres, así como la supervivencia post-infarto a los 70 meses era inferior en el grupo con diabetes tipo 2¹⁰²⁻¹⁰³.

El Nurses' Heart Study, estudio de 20 años de duración iniciado en 1.976, con un tamaño muestral de 2.341.338 mujeres, con 8.464 exitus por todas las causas (1.239 por enfermedad cardiovascular) presentó un riesgo relativo ajustado por edad de mortalidad global de 3,39 (IC al 95%: 3,08- 3,73) en el grupo que presentó diabetes tipo 2 comparado con el grupo sin diabetes, así como un riesgo relativo de 8,7 (IC al 95%: 7,35 – 10,3) de enfermedad cardiovascular ajustada por edad superior en el grupo con diabetes¹⁰⁴.

Esta patología provoca cardiopatía isquémica (CI), enfermedad vasculocerebral (EVC) y arteriopatía periférica (AP), en una proporción de dos a tres veces superior en pacientes diabéticos que en la población no diabética.

El riesgo de padecer una macroangiopatía diabética en estos pacientes es directamente proporcional a los niveles de presión arterial, hábito tabáquico y cifras de colesterol total⁹⁵.

3.2.2. Epidemiología.

La prevalencia de la macroangiopatía diabética en España varía entre el 46,8% de la serie de Sánchez Luque et al.³⁹ y el 31,4% del estudio de Lara Surinach et al.¹⁰⁵ en el que se incluyó a 449 pacientes (47% hombres y 53% mujeres) donde 182 personas presentaron enfermedad vascular distribuidas de la siguiente forma:

1. Arteriopatía periférica: 42,8%.
2. Cardiopatía isquémica: 35,3%.
3. Accidente vasculocerebral: 21,9%.

De ellas, la cardiopatía isquémica fue la principal causa de muerte en los pacientes con diabetes tipo 2¹⁰⁰.

3.2.3. Etiopatogenia.

La aterosclerosis que se desarrolla en la diabetes tipo 2 presenta numerosos factores de riesgo, intrínsecos o extrínsecos, los cuales afectan a diferentes órganos y sistemas; a pesar de todo ello, la etiopatogenia de la macroangiopatía diabética no es totalmente conocida.

a. Factores de riesgo intrínseco a la diabetes tipo 2.

a.a. Resistencia a la insulina.

Se ha demostrado que en la diabetes tipo 2 existe una relación entre hiperinsulinemia y el mayor riesgo de padecer arteriosclerosis, debido a la asociación con un conjunto de anomalías que aumenta el riesgo de macroangiopatía (hipertrigliceridemia, c-HDL bajo, hipertensión arterial, obesidad con patrón central de distribución de la grasa y alteraciones en la fibrinólisis)^{95,106-108}.

a.b. Hiperglucemia.

El estudio UKPDS ha concluido que la hiperglucemia puede ser un factor de riesgo cardiovascular continuo.

En el estudio de Bjornholt et al.¹⁰⁹, en donde se realizó un seguimiento a sujetos sanos durante 22 años, existió una relación entre los niveles plasmáticos de glucemia en ayunas y muerte por enfermedad vascular, de tal forma que el cuartil superior de glucemia (86 – 109 mg/dL) fue que, de forma significativa, se relacionó con una mayor mortalidad.

A su vez, en el meta-análisis de Coutinho et al.¹¹⁰, en el que incluyeron a más de 95.000 personas y 22 estudios, confirmaron la relación directa entre los niveles de glucemia postprandrial (2 horas después) y la presencia de enfermedad cardiovascular.

a.c. Disfunción endotelial.

La hiperglucemia y los radicales libres producidos en el estrés oxidativo reducen la vida media del óxido nítrico y, por ello, un descenso de la relajación endotelial¹¹.

A su vez también se produce un incremento de la endotelina 1, proteína que favorece la vasoconstricción, además activa el sistema protein-kinasa intracelular pudiendo facilitar una mayor expresión endotelial de la enzima convertidora de angiotensina aumentando los niveles periféricos de angiotensina II con su efecto vasoconstrictor.

Finalmente en la hiperglucemia existe un aumento de los factores de crecimiento y citoquinas, entre los que destaca el TNF- α , TGF- β y el VEGF, que potencian la disfunción endotelial.

b. Factores de riesgo extrínsecos a la diabetes tipo 2.

La edad del paciente y los años de evolución de la diabetes son los factores demostrados que intervienen en las complicaciones crónicas de la diabetes tipo 2¹⁰⁵. El género (varón) y el tabaco se relaciona más con la arteriopatía periférica y la cardiopatía isquémica.

3.2.4. Cardiopatía isquémica.

La presencia de la cardiopatía isquémica en la diabetes tipo 2 es superior a la población general en cuanto a la frecuencia, precocidad de aparición, severidad y morbimortalidad. El síndrome coronario agudo (infarto agudo de miocardio, angina estable e inestable, muerte súbita) ocurre con doble frecuencia en los diabéticos.

Aproximadamente el 55% de los diabéticos tipo 2 presentan alguna forma de cardiopatía isquémica¹¹¹. La enfermedad vascular cardiaca aparece unos 10 – 12 años antes en el paciente diabético.

Se estima que un 1/3 de la totalidad de los casos de infarto agudo de miocardio en los pacientes diabéticos no son diagnosticados. De estos, el 50% son infartos silentes y el otro 50% presentan dolores torácicos atípicos, que son las formas clínicas más frecuentes de presentarse en los pacientes diabéticos. Por ello, la presencia de dolor torácico, aun de características atípicas, en un paciente diabético debe plantearse como primera posibilidad la cardiopatía isquémica.

La enfermedad coronaria clínica en la diabetes tipo 2 tiene un mal pronóstico que no ha mejorado en los últimos años¹¹¹⁻¹¹². Según el estudio de Laakso et al.¹¹¹ la mortalidad al año en pacientes diabéticos tipo 2 después de un síndrome coronario agudo oscila entre el 36,9 y el 42,2%.

La presencia de insuficiencia cardiaca con fallo diastólico se debe sobre todo al incremento de la masa miocárdica y a la existencia de hipertrofia ventricular izquierda. A su vez el fallo sistólico se presenta cuando hay antecedentes de eventos coronarios o enfermedad valvular evolucionada.

La miocardiopatía diabética se caracteriza por una mayor rigidez miocárdica con fallo de llenado (diastólico) y sólo evolutivamente fallo sistólico con déficit en la contractilidad regional o generalizada, con clínica que oscila entre las formas asintomáticas precoces hasta la insuficiencia cardiaca congestiva.

3.2.5. Enfermedad vasculocerebral.

Las personas con diabetes tipo 2 presenta un riesgo relativo de enfermedad vasculocerebral de 1,8 – 3. Algunos estudios, entre ellos el UKPDS²¹, han relacionado el ictus con las cifras tensionales sistólicas, siendo el doble el riesgo de los pacientes diabéticos hipertensos a los hipertensos no diabéticos.

3.2.6. Arteriopatía periférica.

La arteriopatía periférica precoz está incrementada en la diabetes tipo 2 por alteración macrovascular y microvascular. El riesgo relativo atribuible a la diabetes es mayor en la mujer, siendo el riesgo relativo de 10¹¹³.

3.2.7. Tratamiento: prevención primaria y secundaria.

En la Declaración de San Vinçent reclamaron una reducción de la mortalidad y morbilidad por macroangiopatía diabética mediante un programa enérgico de reducción del riesgo de enfermedad vascular¹¹⁴.

La reducción de los eventos cardiovasculares está relacionada con el control de los diferentes factores de riesgo cardiovascular, haciendo hincapié en aquellos que son modificables.

El objetivo primordial en la atención sanitaria del paciente diabético debe centrarse en obtener una mejoría pronóstica en número de eventos cardiovasculares, reducción de mortalidad precoz y obviamente, mantenimiento de la máxima calidad de vida y funcionalidad posible.

La primera actuación que, como profesionales de la salud estamos obligados a realizar, es modificar hábitos más saludables mediante medidas no farmacológicas, sobre todo haciendo hincapié en el abandono del hábito tabáquico, así como en la pérdida ponderal, si existiera sobrepeso, y la realización de ejercicio físico moderado.

En la actualidad existe la controversia en considerar a la diabetes como equivalente de riesgo de cardiopatía isquémica o como factor de riesgo independiente, como se comentará en un apartado posterior. Por ende los objetivos terapéuticos son distintos según si se consideran o no equivalente de riesgo, como se describe en la *tabla 20*.

Tabla 20: *Objetivos terapéuticos del control del metabolismo hidrocarbonado, lipoproteico, presión arterial en prevención primaria y secundaria en diabéticos tipo 2, según la National Cholesterol Education Program (NCEP-III), Sociedad Europea de HTA y Sociedad Europea de Cardiología.(SEHTA) y la American Diabetes Association (ADA).*

	Unidad	NCEP-III	SEHTA		ADA
			Prevención		
			1ª	2ª	
Glucosa basal	mg/dL	< 110	< 110	< 110	< 120
Glucosa postpandrial	mg/dL		< 140	< 140	< 140
HbA_{1c}	%		< 6,5	< 6,5	< 6,5
Triglicéridos	mg/dL	< 150	< 200	< 150	< 150
c-LDL	mg/dL	< 100	< 130	< 100	< 100
c-HDL (♂)	mg/dL	> 40	> 40	> 40	> 40
(♀)		> 50			
Presión arterial	mmHg		< 135/85	< 135/85	< 130/80
Sedentarismo		NO	NO	NO	NO
Tabaco		NO	NO	NO	NO

El estudio de casos y controles realizado en España, estudio TranSTAR³⁷ demostró que la situación actual del control metabólico de los pacientes diabéticos tipo 2 se encuentra alejado de los objetivos terapéuticos, así como la alta prevalencia de casos no detectados de hipertensión arterial y/o dislipemia diabética, lo cual provoca un déficit en la categorización de estos pacientes otorgándole una menor puntuación de riesgo vascular de la que realmente tienen.

El tratamiento del paciente diabético no debe restringirse sólo al control estricto de la glucemia, sino que debe contemplar estrategias para la identificación y normalización de otros factores de riesgo importantes para la enfermedad vascular, como la hipertensión arterial y la dislipemia.

3.3. Microangiopatía diabética.

Estas complicaciones crónicas, debidas al mantenimiento sostenido de niveles elevados de glucemia, aparecen con menor frecuencia en la diabetes tipo 2 que en el tipo 1. Aproximadamente el 50% de los diabéticos desarrollan retinopatía, el 25% neuropatía y el 23% nefropatía diabética.

En el estudio UKPDS²² se demostró que una reducción del 1% de HbA_{1c} reducía en un 37% las complicaciones microvasculares (IC al 95%: 33 – 41).

3.3.1. Nefropatía diabética.

Proceso degenerativo glomerular y vascular intersticial que puede llegar a provocar insuficiencia renal crónica. Además de la afectación glomerular, la nefropatía diabética es favorecida por la existencia de otras enfermedades incluidas en el síndrome metabólico crónico, siendo la hipertensión arterial, sobre todo los valores diastólicos superiores a 80 mmHg, el factor más importante para provocar la lesión renal.

La evolución natural de la nefropatía diabética comienza con la aparición de microalbuminuria, que en el caso de la diabetes tipo 2 progresa a nefropatía establecida entre el 20 y el 40% de los casos. De éstos el 20% evoluciona a insuficiencia renal crónica terminal tras un seguimiento de 20 años.

La nefropatía diabética se clasifica en función de la excreción de microalbuminuria y/o proteinuria y del aclaramiento de creatinina (*Tabla 21*).

Tabla 21: *Estadaje de la Nefropatía diabética.*

- I Hiperfiltración y aumento del tamaño renal
- II Microalbuminuria espontánea
- III Microalbuminuria permanente
- IV Proteinuria clínica
- V Insuficiencia renal crónica

El estadio I y II son reversibles si conseguimos un buen control de la glucemia y de la hipertensión glomerular, mientras que el estadio III presenta una lesión estructural que parece ser irreversible aunque podamos evitar que evolucione; el estadio IV y el V son procesos irreversibles, que incluso pueden precisar de transplante renal. En los casos en el que se manifieste clínicamente la nefropatía diabética va a tener un peor pronóstico pues evoluciona hacia estadios avanzados en 5 a 7 años¹¹⁵.

En las etapas iniciales de la nefropatía diabética, en las que se conserva la función renal, es detectable una agregación de otros factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, dislipemia y alteración de la coagulación). La hiperglucemia mantenida condiciona la evolución de la nefropatía diabética de forma negativa, así como las cifras de presión arterial elevadas y la hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia. Por ello, el control del metabolismo hidrocarbonado, lipídico y mantenimiento de cifras tensionales inferiores al objetivo terapéutico disminuye la progresión de la enfermedad.

En el estudio DCCT¹¹⁶ se comprobó que un estricto control de la glucemia previene el desarrollo de la nefropatía diabética, de tal forma que niveles de HbA_{1c} inferiores al 8% suponen un riesgo bajo.

La monitorización de los valores sobre la excreción de albúmina es un marcador de riesgo y un indicador fidedigno de los resultados de la intervención terapéutica.

3.3.2. Retinopatía diabética.

Proceso degenerativo que aparece más tarde que la nefropatía diabética que se presenta entre el 50 y el 80% de los diabéticos tipo 2 después de 20 años de enfermedad.

Existe un estadiaje para la retinopatía diabética, como se expresa en la *tabla 22*.

Tabla 22: *Estadaje de la Retinopatía diabética.*

- Retinopatía diabética incipiente
- Retinopatía diabética preproliferativa
- Retinopatía diabética proliferativa
- Enfermedad diabética ocular avanzada

3.3.3. Neuropatía diabética.

En la neuropatía diabética existe una afectación de los nervios sensitivos, motores y autónomos, pudiendo aparecer cualquier tipo de neuropatía (sensitiva o motora) o mixtas.

La incidencia se relaciona con el mal control metabólico y la duración de la enfermedad. Esta patología es la responsable de la aparición del pie diabético, al cual se debe realizar una revisión exhaustiva por el peligro de aumentar la incidencia de infecciones de miembros inferiores, úlceras y amputaciones.

El diagnóstico se realiza valorando la sensibilidad superficial con un monofilamento de 5,07 U.

4. Metabolismo lipoproteico. Dislipemia Diabética.

4.1. Lípidos, lipoproteínas y metabolismo lipoproteico¹¹⁷⁻¹¹⁸.

4.1.1. Clasificación y función de los lípidos.

Los lípidos biológicamente importantes son:

1. Ácidos grasos libres (AGL).
2. Triglicéridos (TG), formados por 3 ácidos grasos unidos al glicerol.
3. Fosfolípidos: ésteres de glicerol y esfingomielinas.
4. Esteroles: colesterol y sus derivados, incluyendo las hormonas esteroideas, los ácidos biliares y vitaminas liposolubles.

a. Ácidos grasos

Los ácidos grasos se almacenan en el tejido adiposo, utilizándose en el hígado y en el músculo.

Se clasifican según el tamaño de sus cadenas, la cantidad de dobles enlaces presentes y la posición de éstos, lo que determina la nomenclatura y la actividad metabólica de cada ácido graso. Los ácidos grasos naturales, por lo general, contienen un número par de átomos de carbono. Los de cadena corta tienen de dos a cuatro átomos de carbonos; los de cadena intermedia entre seis a diez átomos de carbono, mientras que los de doce a veintiséis átomos de carbono son los de cadena larga. El ácido graso sin dobles enlaces se denomina saturado (por ejemplo palmítico, esteárico, mirístico y laúrico), el que posee sólo un doble enlace que se denomina monoinsaturado (por ejemplo oleico y palmitoleico), y el que posea dos o más dobles enlaces, poliinsaturado (por ejemplo linoleico, linolénico y araquidónico).

b. Triglicéridos.

Constituyen una fuente importante de energía de la dieta, sobre todo en periodos de ayuno, representando el 95% de los lípidos en el tejido adiposo.

La estructura molecular de los triglicéridos lo constituye ésteres de glicerol con ácidos grasos de diferente longitud, con o sin dobles enlaces.

Los triglicéridos procedentes de la dieta se absorben, aproximadamente en el 90 % en forma de quilomicrones atravesando los vasos linfáticos intestinales y penetrando en el sistema circulatorio por el conducto torácico. En el intestino delgado se producen triglicéridos a partir de ácidos grasos de origen endógeno, pero la fuente principal de los mismos es el hígado, eliminándose en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Tienen una vida media corta en el plasma, extrayéndose de éste mediante un proceso que implica hidrólisis y captación por varios órganos, sobre todo tejido adiposo. Tras la ingestión de una comida grasa, los niveles de triglicéridos de los quilomicrones se aclaran en un plazo de doce horas, por lo que la determinación de los niveles plasmáticos en ayuno refleja la cantidad de triglicéridos endógenos presentes en la circulación.

c. Fosfolípidos.

Los fosfolípidos están formados por un glicerol al que se encuentran unidos dos ácidos grasos y una molécula de fosfato, siendo la lecitina y la esfingomielina los que se detectan en el plasma en mayor proporción. La síntesis de éstos tiene lugar fundamentalmente en el hígado, contribuyendo el intestino delgado con la lecitina de los quilomicrones.

Forman parte integral de todas las membranas celulares, por lo que se encuentran en las diferentes lipoproteínas, por su carácter anfipática (hidrófobo e hidrófilo) mantienen a los lípidos no polares (triglicéridos y ésteres de colesterol) en una fase insoluble.

d. Colesterol.

Forma parte de las lipoproteínas y las membranas plasmáticas, siendo precursor de los ácidos biliares y de las hormonas esteroideas. Posee un núcleo esteroideo formado por un anillo y un grupo hidroxilo (ciclopentaperhidrofenantreno), encontrándose en forma libre (30%) o unido (esterificado) a uno o varios ácidos grasos de cadena larga (70 %).

La mayor parte de los tejidos poseen la capacidad de sintetizar colesterol, pero en circunstancias normales, todo el colesterol sintetizado "*de novo*" se origina en el hígado y en la porción distal del intestino delgado. La enzima limitante que regula la síntesis de colesterol es la α -hidroxi- β -metilglutaril-coenzima A reductasa (HMGCoA reductasa), sujeta a un mecanismo de retroinhibición negativa por parte del mismo colesterol.

4.1.2. Estructura de las lipoproteínas.

Los lípidos en el plasma no circulan de forma libre debido a su carácter. Los ácidos grasos libres se encuentran unidos a la albúmina, mientras que el colesterol, los triglicéridos y los fosfolípidos son transportados en forma de complejos lipoproteicos, denominados lipoproteínas.

Las lipoproteínas están formadas por un centro hidrófobo, constituido por triglicéridos y ésteres de colesterol, rodeados por una monocapa de fosfolípidos con sus radicales hidrófobos dirigidos hacia el exterior, mientras que sus ácidos grasos se orientan hacia el interior de la partícula formando un núcleo apolar. En la cubierta existen algunas moléculas de colesterol libre con un grupo hidroxilo dirigido hacia las cabezas polares de los fosfolípidos, así como una serie de cadenas polipeptídicas, denominadas apolipoproteínas o apoproteínas (*Figura 1*).

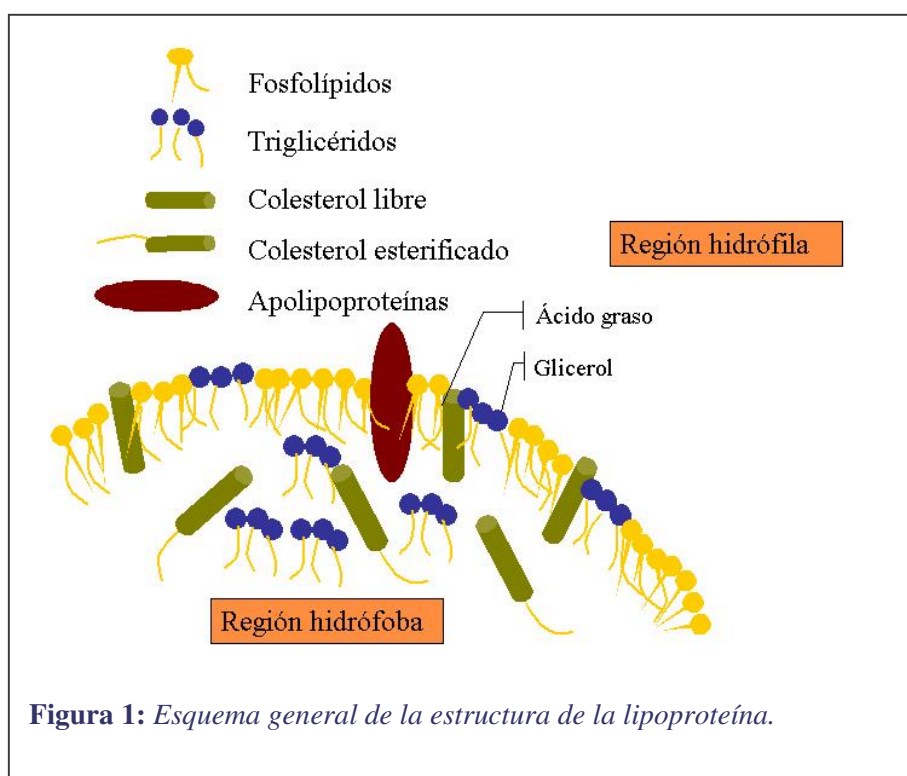


Figura 1: Esquema general de la estructura de la lipoproteína.

Hay seis familias de lipoproteínas [quilomicrones, lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de densidad intermedia (IDL), lipoproteína de baja densidad (LDL), lipoproteína de alta densidad (HDL) y lipoproteína (a) (Lp (a))] que se clasifican según el tamaño y contenido de los lípidos; la densidad de las lipoproteínas es inversamente proporcional a su contenido en lípidos, y, por tanto, la velocidad a la cual se sedimenta en la ultracentrifugadora (*Tabla 23*).

Tabla 23: Características físicas y composición porcentual de las diferentes lipoproteínas: proteínas, colesterol total (CT), éster de colesterol (EC), triglicéridos (TG) y fosfolípidos (F).

Lipoproteína	Densidad (g mL ⁻¹)	Tamaño (nm)	Composición				
			Proteína	CT	EC	TG	F
<i>Quilomicrones</i>	< 0,95	75-1.000	2	2	3	90	5
<i>VLDL</i>	0,95 – 1,006	30-80	8	4	16	55	7
<i>IDL</i>	1,006 – 1,019	25-40	10	5	25	40	20
<i>LDL</i>	1,019 – 1,063	20	20	7	46	6	21
<i>HDL</i>	1,063 – 1,210	7,5-10	0	4	16	5	25
<i>Lp (a)</i>	1,050 – 1,150	25-30					

La Lp(a) es una glucoproteína [apoproteína (a)] con uniones covalentes por un puente disulfuro con la apoproteína B-100 de las LDL, con una estructura similar al plasminógeno, por lo que podría tener un efecto inhibitorio sobre la fibrinólisis endotelial, dando lugar a una situación procoagulante. Así los altos niveles sanguíneos de Lp(a) se han asociado a un mayor riesgo de enfermedad coronaria¹¹⁹.

Las lipoproteínas son secretadas de una forma, para después ser transformadas en otras de un subtipo o de una clase diferente. Este proceso dinámico se desarrolla a medida que las lipoproteínas reaccionan con enzimas circulantes o unidas al endotelio y con otras lipoproteínas.

4.1.3. Apolipoproteínas o apoproteínas.

Son los componentes proteicos de las lipoproteínas. Con una actividad anfipática, presentan propiedades estructurales y funcionales:

1. Actúan como ligandos a determinados receptores de la superficie celular.
2. Activa o inhibe a varias enzimas esenciales para el metabolismo lipídico.

Existe un grupo heterogéneo de apolipoproteínas, que se encuentran en distintas proporciones según el tipo de lipoproteína (*Tabla 24*) y con una composición de aminoácidos, un peso molecular y funciones diferentes (*Tabla 25*). Se designan por las letras mayúsculas A, B, C, etc., a veces acompañadas de números; las que se conocen actualmente son: AI, AII, AIII, AIV, B-100, B-48, CI, CII, CIII₀₋₂, D, E₂₋₄, F, G, H y J.

Tabla 24: Proporción de apolipoproteínas según los diferentes tipos de lipoproteínas.

	A-I	A-II	B	C-I	C-II	C-III	E
Quilomicrones	6	3	22	15	15	36	3
VLDL	-	-	37	3	7	40	13
IDL	-	-	50	3	4	26	17
LDL	-	-	97	-	-	2	1
HDL	67	17	-	-	16	-	-

Tabla 25: Diferencias entre las apolipoproteínas aisladas en el plasma: peso molecular en Daltons (P_m (Da)), vida media ($T_{1/2}$) y concentración plasmática [(Plasma) en mg/dL].

<i>Apo</i>	<i>Síntesis</i>	<i>P_m (Da)</i>	<i>aa</i>	<i>T_{1/2}</i>	<i>[Plasma]</i>
A-I	Hígado, intestino	28.000	243	4 – 5 d	130
A-II	Hígado	17.000		5 – 6 d	40
A-III		20.000			
A-IV	Intestino	46.000	376		17 – 37
B-48	Intestino	240.000	2.152		3 – 5
B-100	Hígado	510.000	4.536		70 – 100
C-I	Hígado (intestino)	6.600			7 – 8
C-II	Hígado, intestino	8.900			4 – 5
C-III	Hígado (intestino)	8.500	79		12 – 14
D	Hígado	33.000	169		6 – 7
E	Hígado (intestino)	35.000	299		5 – 6
F		30.000			
G		75.000			
H		50.000	326		20
J			427		

Todas las apolipoproteínas, excepto la B-48 y B-100, parecen capaces de disociarse de una lipoproteína e incorporarse a otra. Esto no sólo sirve para aumentar el procesamiento metabólico de una partícula lipoproteica dada, sino también para prolongar el tiempo de estancia de las apoproteínas en plasma. Cada apolipoproteína tiene una función determinada, activando o inhibiendo algún proceso del metabolismo lipídico.

a. Apoproteína A.

a.a. Apoproteína A-I.

Funciones de la apo A-I:

1. Activación de la LCAT.
2. Ligando de reconocimiento de la HDL por parte del receptor específico de membrana.

3. Forma parte del complejo de transferencia de los ésteres del colesterol.
4. Participa activamente en el transporte reverso del colesterol.

Existe una correlación inversa entre los niveles de apo A-I y el riesgo vascular, debido fundamentalmente a su intervención en el transporte reverso de colesterol.

a.b. Apoproteína A-II.

Entre sus funciones destaca:

1. Papel estructural en las HDL.
2. Inhibición de la LCAT, por desplazamiento de la apo A-I de las HDL.
3. Activación de la lipasa hepática.

Puede formar homodímeros A-II/A-II y heterodímeros A-II/E.

a.c. Apoproteína A-IV.

Sintetizada en forma de preapoproteína de 396 aminoácidos, de los que 20 constituyen un péptido señal, es separado antes de que la apoproteína madura sea secretada a la linfa asociada a los quilomicrones nacientes. Presentan las siguientes funciones:

1. Desempeña un papel importante en la absorción de la grasa de la dieta.
2. Se ha involucrado la apo A-IV en la activación de la LCAT y la LPL.

b. Apoproteína B.

b.a. Apoproteína B-100.

La apo B-100 es esencial para el transporte lipídico, no es intercambiable y es portadora de los determinantes de unión de la LDL a su receptor específico (cada LDL presenta una molécula de apo B-100). La zona de unión de la apo B-100 a su receptor reside en el segmento B-74 que es un fragmento proteolítico, presente a menudo en el plasma.

b.b. Apoproteína B-48.

Es el 48% del extremo amino terminal de la apo B-100, pero debido a una modificación postranscripcional producida por la inserción de un codón "*stop*" (UAA), en lugar del normal (CAA), sólo se sintetiza la apo B-48. La razón por la que el intestino tiene capacidad para producir esta proteína no está clara; se ha especulado con que este menor tamaño permitiría una síntesis más rápida, lo que facilitaría al intestino la adaptación a variaciones en la ingesta de grasa, manteniendo una eficaz absorción y síntesis de quilomicrones¹²⁰.

Interviene en el ensamblaje y la secreción de los quilomicrones, no constituyendo un ligando para los receptores de LDL.

c. Apoproteína C.

Se trata de una familia de péptidos de síntesis hepática que forman parte de la VLDL, de los quilomicrones y, en menor cantidad, de la IDL y de la HDL.

c.a. Apoproteína C-I.

Puede ser la responsable del mantenimiento de la actividad de la enzima lipoproteín lipasa en pacientes con déficit genético de apo A-I.

c.b. Apoproteína C-II.

De mayor tamaño que la apo C-I, actúa como cofactor indispensable de la LPL, siendo muy transferible.

c.c. Apoproteína C-III.

Glucoproteína codificada por el gen situado en el cromosoma 11, en íntima relación con los genes que codifican la apo A-I y la apo A-IV¹²¹. La producción de apo C-III está modulada por diversos factores, siendo la dieta el principal de ellos.

Interviene en el metabolismo de las partículas ricas en triglicéridos, al inhibir la actividad de la LPL (tanto *"in vitro"*¹²² como *"in vivo"*¹²³) y la lipasa hepática, y por otro al inhibir la captación mediada por apo E de los quilomicrones y VLDL por los hepatocitos. Por ambos motivos, se tiende a prolongar la vida media y la concentración de las VLDL en plasma, por lo que la ausencia de apo C-III se asocia a concentraciones muy reducidas de VLDL circulantes.

La resistencia a la insulina y la diabetes también producen modificaciones en los niveles plasmáticos de esta apoproteína, de tal forma que niños diabéticos tipo 1 con mal control metabólico mostraron mayores niveles de apo C-III¹²⁴, lo que podría contribuir al incremento de riesgo de enfermedad coronaria que ocurre en este grupo de población.

d. Apoproteína E.

Proteína de 299 aminoácidos sintetizada fundamentalmente en el hígado, aunque alrededor del 1% es de origen intestinal¹²⁵, de 34.100 Da de peso molecular. En el plasma se encuentra asociada a los quilomicrones, VLDL y HDL, cuya función es de ligando para el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el receptor de los remanentes¹²⁶⁻¹²⁷.

La apolipoproteína E desempeña un papel importante en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones y VLDL) para su aclaramiento en el

hígado, así como participa en la redistribución de colesterol dentro de los órganos o entre diferentes tejidos.

4.1.4. Metabolismo lipoproteico.

a. Enzimas y proteínas de transferencia lipídica.

a.a. Lipoproteín lipasa endotelial (LPL).

Enzima que hidroliza las moléculas de triglicéridos y fosfolípidos de los quilomicrones y VLDL, localizado en la superficie luminal del endotelio capilar del tejido adiposo y del músculo esquelético.

La regulación de la síntesis y secreción de este enzima es compleja:

1. La grasa de la dieta parece estimular la LPL del tejido adiposo e inhibir a la LPL muscular, mientras que el ayuno realiza lo contrario.

2. La insulina estimula la síntesis y secreción de LPL, mientras que los niveles bajos de insulina o la resistencia a la misma pueden conducir a un deterioro del aclaramiento de triglicéridos.

3. Aumento de la LPL en el tejido adiposo por el consumo regular de alcohol, mientras que el ejercicio físico incrementa el contenido del enzima en el músculo esquelético.

a.b. Lecitin-colesterol-aciltransferasa (LCAT).

Interviene en la transferencia de ácidos grasos desde la posición 2 de la fosfatidilcolina al colesterol, formándose una molécula de éster de colesterol y lisofosfatidilcolina.

Su actividad se ve potenciada por la apo A-I, apo A-IV y apo C-I, mientras que la apo D parece ejercer un efecto estabilizador sobre la enzima. La deficiencia de LCAT se asocia a un aumento de las concentraciones de colesterol libre y desarrollo precoz de arteriosclerosis.

a.c. Lipasa hepática (LH).

También llamada triglicérido-lipasa hepática, es imprescindible para la conversión de IDL a LDL y la regulación de las concentraciones de subgrupos de HDL. Se localiza en la superficie luminal de las células endoteliales hepáticas, y a diferencia de la LPL, no requiere de la apo C-II para su activación. La LH se une a la heparina con menor afinidad que la LPL. Su actividad es mayor en el hombre que en la mujer.

a.d. HMG-CoA reductasa.

Glucoproteína de 97.000 Da sintetizada en el hígado, intestino delgado, glándula suprarrenal y gónadas. La enzima cataliza la conversión de HMG-CoA a ácido mevalónico, siendo regulado por el producto final de la vía, el colesterol y por algunos metabolitos (26-hidroxicolesterol).

La síntesis de colesterol endógeno disminuye cuando se expone a las células a lipoproteínas tales como la LDL, que facilita el aporte de colesterol exógeno y por tanto efectúa una retroregulación de la enzima, mientras que lipoproteínas como las HDL, que promueven la salida de colesterol, tienen un efecto opuesto.

a.e. Proteína transferidora de ésteres de colesterol (PTEC).

Facilita la transferencia de ésteres de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos entre HDL, quilomicrones y VLDL. Los ésteres de colesterol de la LDL pueden ser cambiados con los triglicéridos produciendo LDL densas y pequeñas.

La actividad de la enzima se ha encontrado aumentada en la hipertrigliceridemia y en pacientes con diabetes y disminuida en respuesta al consumo de alcohol.

b. Metabolismo de los lípidos plasmáticos.

b.a. Lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones, VLDL e IDL).

La función más importante de estas lipoproteínas es el vehículo de los triglicéridos desde el intestino y el hígado hacia los lugares de almacenamiento y utilización. Los quilomicrones procedentes del intestino transportan los triglicéridos de origen exógeno o dietético, mientras que las VLDL sirven de vehículo a los triglicéridos del hígado sintetizados por la lipogénesis y la esterificación de los ácidos grasos.

La composición y regulación del catabolismo de estas dos lipoproteínas presentan algunas características similares, adquiriendo las mismas apoproteínas y sufriendo una lipólisis parcial.

b.a.a. Metabolismo de los quilomicrones.

En el duodeno se mezcla la grasa de la dieta con la secreción biliar, formándose micelas, sobre las que actúan los enzimas pancreáticos, produciendo colesterol y ácidos grasos libres que son absorbidos por la mucosa intestinal, donde se unen a proteínas, para ser liberado en los vasos linfáticos intestinales. Los quilomicrones liberados a los vasos linfáticos,

tienen apo A y B-48 que al llegar a los vasos sanguíneos, reaccionan con las HDL e incorporan otras apoproteínas (C y E).

La LPL hidroliza triglicéridos de los quilomicrones a ácidos grasos libres por lo que disminuyen de tamaño.

b.a.b. Metabolismo de las VLDL e IDL.

La VLDL se sintetiza en el hígado en forma de VLDL *naciente* rica en triglicéridos, apo B-100, apo E y apo C; la mayor parte del colesterol está presente en forma libre. Sufre un proceso de maduración, mediante el cual la HDL aporta apo C y apo E, así como contribuye a la esterificación del colesterol debido al intercambio de ésta por colesterol libre entre ambas lipoproteínas, con la colaboración de la LCAT y PTEC.

La regulación de la VLDL no ha sido completamente definida. El metabolismo es extrahepático a través de la LPL endotelial, que actúa degradando sus triglicéridos, de forma similar a como ocurre con los quilomicrones, necesitando a la apo C-II; el contenido de ésta desciende antes que el de la apo C-III, por lo que la VLDL no es digerible por la LPL, formándose las partículas denominadas *remanentes* de VLDL o IDL¹²⁸. El tamaño de las VLDL está determinado por la cantidad de triglicéridos disponibles: en situaciones en el que este lípido se encuentra en exceso (obesidad, diabetes, consumo excesivo de alcohol) la VLDL es grande (rica en triglicéridos).

La IDL contiene apo B-100 y apo E en su superficie y tiene una alta afinidad con los receptores para la LDL del hígado (donde son captadas o transformadas en LDL) y otros tejidos.

b.b. Lipoproteínas ricas en colesterol: LDL, HDL.

b.b.a. Metabolismo de las LDL.

Esta lipoproteína transporta el 65% del colesterol circulante, liberándolo a las células para satisfacer sus requerimientos. El catabolismo de la VLDL y de la IDL es la LDL, lo que supone la pérdida progresiva de triglicéridos de las primeras y la transferencia de los lípidos de superficie (fosfolípidos, colesterol libre, apo E y C) a la HDL, conservando la apo B-100. No todas las LDL circulantes proceden de las VLDL, así el hígado puede liberar directamente LDL a la sangre.

Debido a que la vida media de la LDL es larga, las concentraciones plasmáticas de esta lipoproteína y las del colesterol transportado por ellas se mantienen más o menos estables, por lo que el ayuno no es imprescindible para su determinación.

La vida media viene determinada fundamentalmente por la actividad de receptores específicos, regulados por el hígado y otros tejidos, que reconocen no sólo a la apo B-100, sino que también a la apo E. Entre el 60% y el 70% del catabolismo de las LDL del plasma se realiza a través de la vía del receptor LDL, siendo el hígado el que capta cerca del 70%.

b.b.b. Metabolismo de las HDL.

Se sintetizan en el hígado e intestino y es producto de quilomicrones y VLDL. La HDL recién formada (naciente) es un disco fosfolipídico bilamelar que contiene apo A-I, A-II y posiblemente E incorporando colesterol no esterificado. A medida que el colesterol libre de la periferia se esterifica, mediante la acción de la LCAT, se desplaza hacia el centro y es reemplazado por otra molécula de colesterol libre, por lo cual la partícula de HDL se transforma de disco en esfera. El proceso es tan rápido, que hay pocas HDL discoidales circulantes.

El aumento del colesterol HDL se asocia con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular, debido a su participación en el *transporte reverso de colesterol* (desde los tejidos periféricos hacia el hígado, facilitando su excreción). El mecanismo consiste en la transferencia de colesterol no esterificado de la membrana celular a las HDL nacientes, quizás facilitada por receptores para la HDL.

El concepto del transporte reverso de colesterol quizá sea una explicación demasiado simplista del efecto protector de las HDL contra la arteriosclerosis, pudiendo intervenir otros mecanismos. Se sabe que las HDL inhiben la captación tisular de la LDL y son un factor importante del metabolismo de los triglicéridos, pues aportan apoproteína C-II a los quilomicrones y a las VLDL para la activación de la LPL. Al disminuir las HDL se podría producir hipertrigliceridemia, porque se reduce el reservorio de apo C; también se ha sugerido que el descenso de las HDL asociado con la enfermedad coronaria refleja la acumulación de lipoproteínas ricas en triglicéridos, que son aterogénicas.

4.1.5. Clasificación de las hiperlipemias.

Las alteraciones del metabolismo lipoproteico se pueden clasificar en cuantitativas y cualitativas, siendo las del primer grupo las que presentan mayor evidencia sobre la asociación con enfermedad cardiovascular. A pesar de que las concentraciones de las lipoproteínas se encuentren en los intervalos de normalidad, existen alteraciones cualitativas

que provocan un incremento del riesgo de patología cardiovascular (por ejemplo el incremento de las LDL_b).

En 1.970 la OMS propuso una clasificación de las hiperlipemias, incluyendo el concepto de hiperlipoproteinemia, que se diferencia entre hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperlipemias mixtas.

Esta clasificación se enriquece al conocer la etiopatogenia, en cuyo caso se denomina hiperlipemia primaria o secundaria. En la hiperlipemia primaria se aprecia una alteración en el metabolismo lipoproteico por modificaciones genóticas de este proceso (*Tabla 26*), a diferencia de la hiperlipemia secundaria que la presencia de determinadas patologías (*Tabla 27*) condiciona la alteración de las lipoproteínas.

Tabla 26: Etiología de la hiperlipemia primaria, según el tipo de lípido alterado.

Alteración	Entidad	
Hipercolesterolemias	Hipercolesterolemia familiar - Heterocigótica - Homocigótica Apoproteína B100 defectuosa familiar	Hipercolesterolemia poligénica Hiperlipemia familiar combinada Hiperalfalipoproteinemia familiar
Hiperlipemias mixtas	Disbetalipoproteinemia familiar Hiperlipemia familiar combinada	Hiperlipemia mixta esporádica
Hipertrigliceridemias	Déficit de lipoproteinlipasa Déficit de apo-CII Hipertrigliceridemia familiar moderada	Hipertrigliceridemia familiar grave Hiperlipemia familiar combinada Hipertrigliceridemia esporádica

Tabla 27: Etiología de la hiperlipemia secundaria, según el tipo de lípido modificado

Alteración	Entidad	
Hipercolesterolemias	Diabetes Hipotiroidismo Síndrome nefrótico Fármacos: glucocorticoides Anorexia nerviosa	Síndrome de Cushing Hepatoma Colestasis Síndrome de Werner Porfiria aguda intermitente
Hiperlipemias mixtas	Diabetes Síndrome nefrótico	Síndrome de Cushing Fármacos: glucocorticoides
Hipertrigliceridemias	Diabetes Alcohol Insuficiencia renal crónica Hepatitis aguda	Fármacos: anticonceptivos hormonales Diuréticos Estrés Acromegalia Gammapatías monoclonales

4.2. Diabetes tipo 2 e hiperlipemia: dislipemia diabética.

En la diabetes tipo 2 se produce una serie de alteraciones en el metabolismo lipoproteico que son típicas y no se encuentra en otra entidad nosológica. En resumen sería:

1. Alteraciones cuantitativas de los lípidos y lipoproteínas plasmáticas.
2. Alteraciones cualitativas de las lipoproteínas.
3. Modificación enzimática de las lipoproteínas.
4. Glucosilación de proteínas del metabolismo lipoproteico.
5. Hiperlipemia postprandial.

4.2.1. Epidemiología.

Se entiende por dislipemia diabética la presencia de hipertrigliceridemia, valores de c-HDL inferiores a lo normal, y/o alteraciones en el c-LDL¹²⁹, aunque cualquier alteración de los lípidos plasmáticos relacionada con la diabetes se le denomina así.

Los datos del estudio UKPDS¹³⁰ demostraron que las cifras elevadas de c-LDL y/o bajas de c-HDL es un factor que favorece la evolución de la enfermedad vascular.

Los resultados del estudio de Asakawa et al.¹³¹ demostraron que en la población japonesa con diabetes tipo 2 los niveles de colesterol total constituyen una variable independiente para la arteriopatía periférica, mientras que los valores de c-HDL son variables independientes para el accidente vasculocerebral.

La prevalencia de hiperlipemia en diabetes tipo 2, con niveles de colesterol total elevados (> 200 mg/dL) y/o niveles de triglicéridos altos (> 200 mg/dL), se encuentra entre el 54% de la serie de Laakso et al.⁹⁴ y el 85,5% de la serie de Haskell et al.¹⁰⁵, aumentando con la edad. En España, el estudio TranSTAR obtuvieron unos resultados de prevalencia de dislipemia diabética total del 73,6%³⁷.

La prevalencia de la hipercolesterolemia en diabéticos tipo 2 por incremento de c-LDL es semejante a la población general, siendo la hipertrigliceridemia la dislipemia más prevalente, estimada en 2 – 3 veces superior a la población no diabética, según la ADA¹³².

En el San Antonio Heart Study se apreció la presencia de hipertrigliceridemia o descenso del c-HDL en el 23% de los diabéticos¹³³, mientras que en el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) fue del 42% en cuanto a la hipertrigliceridemia¹³⁴. En España, Meco et al.¹³⁵, en un estudio realizado en diabéticos tipo 2, encontraron que el

42% de ellos presentaron hipertrigliceridemia (> 200 mg/dL), en un 37% niveles inferiores a 35 mg/dL de c-HDL y el 58% cifras de c-LDL superiores a 130 mg/dL.

4.2.2. Patogenia.

En la diabetes tipo 2 se puede presentar alteraciones en el metabolismo lipoproteico que difiere de la población no diabética. La etiopatogenia de la dislipemia diabética es multifactorial y poligénica debido fundamentalmente a alteraciones metabólicas (resistencia a la insulina) nefropatía u obesidad.

Los valores elevados de insulinemia en ayunas (resistencia a la insulina) preceden a la aparición de hipertrigliceridemia y descenso del c-HDL, así como en familiares de diabéticos tipo 2 se detecta resistencia a la insulina hasta 3 décadas antes de que aparezca la diabetes¹³⁶⁻¹³⁷. Además, la hipertrigliceridemia puede preceder a las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

La resistencia a la insulina va asociada a un perfil lipídico con aumento de triglicéridos, c-VLDL, apo B, así como una disminución de c-HDL¹³⁸⁻¹³⁹.

En la hiperlipemia de la diabetes tipo 2 se aprecia⁹⁵:

1. Disminución de la fracción del aclaramiento de VLDL, aumentando los niveles de triglicéridos séricos.
2. Disminución de los receptores de LDL, aumentando la concentración de LDL.
3. Aumento en la producción hepática de glucosa.

Las alteraciones cuantitativas y cualitativas en la composición de las lipoproteínas pueden ser importantes para el proceso aterogénico. Estas anomalías se pueden detectar tanto en individuo hiperlipémico como en normolipémico (*Tabla 28*).

Las anomalías metabólicas asociadas a la diabetes provocan importantes alteraciones en el transporte, composición y metabolismo de las lipoproteínas, las cuales se modifican por diferentes mecanismos:

1. Glicación.
2. Glucosilación enzimática.

Tabla 28: Anomalías aterogénicas de las lipoproteínas en la Diabetes tipo 2.

	Modificaciones
VLDL	Enriquecida en triglicéridos Ricas en éster de colesterol
LDL	Glucosilación de la apo-B LDL pequeñas y densas. Glucosilación de c-LDL. LDL susceptible de oxidarse
HDL	Glucosilación c-HDL Disminución de c-HDL ₂

3. Oxidación enzimática.

4. Agregación.

El perfil lipídico en diabéticos tipo 2 que han presentando cardiopatía isquémica aguda es más aterogénico que las modificaciones del metabolismo lipoproteico en la población con cardiopatía isquémica no diabética¹⁴⁰.

a. Triglicéridos y VLDL.

El incremento plasmático de triglicéridos totales y de las VLDL es la dislipemia más frecuente en diabéticos tipo 2, con una prevalencia del 75%¹⁰⁵. Es consecuencia del aumento de la síntesis hepática de VLDL o por la disminución de su catabolismo, mediante la reducción de la actividad de la LPL. En aquellas personas con niveles de triglicéridos superiores a 350 ó 400 mg/dL deberemos pensar en otros trastornos genéticos del metabolismo de las lipoproteínas¹⁴¹.

La insulina en personas sin diabetes tiene un efecto inhibitor de la lipólisis en el tejido adiposo, así como activación de la LPL; por lo contrario, en los diabéticos tipo 2 la resistencia del tejido adiposo a la insulina produce una lipólisis de los adipocitos aumentada, por lo que existe una concentración elevada de ácidos grasos en plasma hacia el hígado, donde se transformarán a VLDL aumentando sus cifras plasmáticas. Así mismo existe una sobreproducción de la apo B hepática por incremento de los ácidos grasos¹⁴².

Parece ser que la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina son las responsables del incremento de la producción hepática de VLDL⁹⁴. La obesidad sería otro factor que pudiera intervenir en la regulación del metabolismo de la VLDL.

Los datos del París Prospective Study¹⁴³ y del ensayo multinacional de la OMS¹⁴⁴ indicaron que los niveles elevados de triglicéridos tuvieron una asociación independiente con el aumento de riesgo de cardiopatía isquémica en pacientes diabéticos. En España el estudio Raval Sud⁹⁸ demostró que existe una relación positiva entre la hipertrigliceridemia y la presencia de arteriopatía periférica.

Los triglicéridos por si mismos no son directamente aterogénicos, como lo es el colesterol total, pero sí cuando se asocian a niveles elevados de VLDL y disminuidos de c-HDL. Aunque si bien en los últimos años se está considerando a la hipertrigliceridemia como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular.

La hipertrigliceridemia produce una reducción en el aclaramiento hepático de la insulina¹⁴⁵, por lo que se perpetúa la hiperinsulinemia.

Para modular la hipertrigliceridemia en pacientes con diabetes tipo 2 no sólo es necesario actuar sobre la hiperglucemia, sino que es preciso realizar un control sobre el metabolismo lipoproteico⁹⁴.

b. Colesterol y c-LDL

Algunos estudios encontraron niveles elevados^{102-103,105,146} de c-LDL en diabéticos tipo 2 comparándolos con la población general, mientras que otros autores^{37,147-150} no apreciaron diferencias significativas entre ambos grupos.

Los niveles séricos de c-LDL aumentan con la edad: en los hombres se elevan a partir de los 50-55 años, mientras que en las mujeres es a partir de los 65 años⁹⁵.

Aunque los niveles plasmáticos de c-LDL sean normales en una persona diabética, pueden estar elevados los del subtipo B, partículas más pequeñas y densas y por tanto contribuyen al incremento del riesgo vascular.

El aumento de los triglicéridos de las VLDL incrementa la transferencia de ésteres de colesterol y triglicéridos entre éstas y las LDL (a través de la PTEC), dando lugar a LDL enriquecidas en triglicéridos.

En los diabéticos con un mal control metabólico está incrementada la glucosilación de los residuos de lisina de la apo-B, lo que produce una modificación de la estructura cuaternaria de la proteína, provocando que el receptor específico no lo reconozca, disminuyendo de esta forma el catabolismo de las LDL¹⁵¹. La glucooxidación del 2 al 5% de los residuos de lisina pueden reducir la eliminación in vivo de c-LDL entre el 5 y el 25%.

La hiperglucemia mantenida produce la glucosilación de la LDL, favoreciendo la captación de éstas por las células de la íntima arterial y, por tanto, del proceso de aterogénesis. La captación de la LDL glicada por las células endoteliales y macrófagos está, probablemente, mediada por un receptor de superficie de baja afinidad y de alta capacidad (denominado receptor de productos, FGA). La glicación de la LDL provoca que sea más susceptible a la modificación oxidativa (peroxidación lipídica), siendo considerado como un paso fundamental en su intervención en el proceso aterogénico. Se produce la interacción LDL célula mediante receptores del metabolismo alternativo, que las reconoce y es capaz de acumular colesterol de forma no regulada, no inhibiéndose la síntesis de colesterol. La

ausencia de un mecanismo de control justifica la masiva acumulación de colesterol en la célula, transformándose el macrófago en célula espumosa.

Por tanto, la glicación y la glucooxidación de la LDL favorecen el proceso de aterogénesis, generando un producto que es más aterogénico que la LDL sólo glucooxidada o glicada. Se plantea la duda de si ambos procesos metabólicos están relacionados o son coadyuvantes, pudiéndose acelerar estos procesos.

Los niveles de c-LDL están en correlación con los niveles de glucemia y HbA_{1c}.

c. c-HDL.

Las personas con diabetes tipo 2 presentan un descenso en los niveles de c-HDL entre el 25 y el 30% si lo comparamos con sujetos normales de la misma edad^{95,152-153}.

El grado de resistencia a la insulina parece estar inversamente relacionado con los niveles de c-HDL¹⁵⁴. Ello parece que es consecuencia de la disminución de la producción y el aumento del catabolismo de la HDL. El aumento del catabolismo es producido por un incremento de la actividad de la LPL y de la PTEC.

Se cree que la glicación de las HDL interfiere con la unión al receptor HDL₃¹⁵⁵, dificultando la capacidad para favorecer el flujo de salida de colesterol fuera de la célula. Esto puede limitar el inicio del transporte reverso de colesterol.

El control de la glucemia no normaliza los niveles de c-HDL en su totalidad, siendo para ello un régimen dietético estricto.

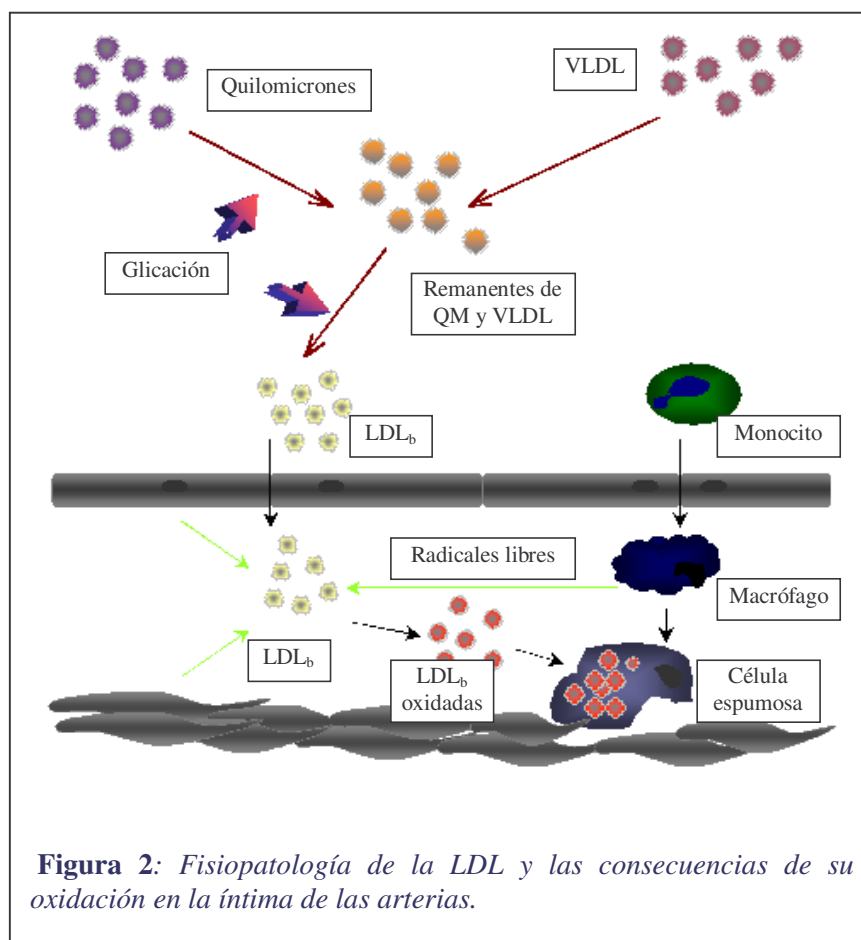
d. Lipoproteína (a).

Los niveles elevados de lipoproteína a [Lp(a)] están asociados a una mayor incidencia de cardiopatía isquémica¹¹⁹. Sin embargo, no se ha comprobado que exista dicha asociación en los pacientes con macroangiopatía diabética.

Los niveles de Lp(a) no están elevados en la dislipemia diabética y no se afectan por el control de la glucemia¹³⁹.

4.2.3. Etiopatogenia de la placa de ateroma: metabolismo lipídico endotelial.

El proceso hemostático de lípidos y de macrófagos en las etapas tempranas de la aterogénesis pueden dividirse en cinco fases (*Figura 2*):



1. La mayoría de los lípidos depositados derivan de las LDL que atraviesan la pared endotelial a través de lesiones orgánicas o funcionales de ésta.

2. Las diferentes células del endotelio vascular y las lesiones ateroscleróticas pueden oxidar a las LDL, pero la célula endotelial probablemente es crítica en etapas tempranas de la aterogénesis ya que oxida ligeramente a las LDL.

3. Las LDL ligeramente oxidadas (LDL poco modificadas) pueden condicionar el reclutamiento de monocitos e inducir la expresión de glicoproteínas de adhesión en la superficie celular del endotelio, lo que produciría el que los monocitos atraviesen el endotelio y, mediante otra serie de proteínas (proteína-1 quimiotáctica de monocitos y factor estimulante de colonias), favorece la diferenciación de estas células a macrófagos.

Éstos pueden ser responsables de la oxidación de las LDL poco modificadas a LDL altamente oxidadas produciéndose una endocitosis mediada por receptores de los macrófagos, transformándose en células espumosas.

4. Al inhibir la oxidación de las LDL o sus efectos subsiguientes, las HDL pueden proteger de la acumulación excesiva de lípidos en la pared del vaso.

5. Las células espumosas, después de saturarse de lípidos y antes de romperse, pueden liberar un gran número de productos, incluyendo colesterol (esterificado y oxidado), que puede dañar más el endotelio y participar en la evolución de la lesión aterosclerosas.

En resumen, la acumulación extracelular de colesterol en la placa de ateroma parece estar causada principalmente por la rotura de macrófagos o células espumosas o por restos acumulados resultantes de la muerte celular.

Estos ésteres de colesterol extracelular liberados son hidrosolubles y forman una fase cristalina aceite-lípido; sin embargo, durante la fase posterior del desarrollo de la placa, la acumulación adicional extracelular de colesterol libre proviene de la llegada continua del plasma, mediante la formación de cristales de colesterol monohidrato.

En estos procesos dinámicos de entrada y salida de lipoproteínas en las placas de ateroma, es razonable suponer que una disminución de la entrada tendrá como resultado un predominio de la salida, por lo que, teóricamente, sería posible la regresión o estabilización de las placas aterosclerosas tempranas mediante la modificación de los factores de riesgo.

4.2.4. Diagnóstico. Objetivos terapéuticos.

La American Diabetes Association recomienda realizar al menos una determinación anual en ayunas de colesterol total, c-HDL, c-LDL y triglicéridos¹³².

En el diagnóstico y objetivo terapéutico de la dislipemia diabética existe en la actualidad dos directrices en prevención primaria, según las diferentes sociedades científicas, no existiendo diferencias en caso de prevención secundaria. Existe la controversia en considerar a la diabetes como equivalente de riesgo de cardiopatía isquémica y por tanto prevención secundaria (riesgo cardiovascular superior al 20%) como propone el National Cholesterol Education Program (NCEP-III)¹⁵⁶ y el 7º Informe del JNC⁶⁰, mientras que en el último consenso de las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología y la Organización Mundial de la Salud proponen a la diabetes como criterio independiente, haciendo hincapié en su importancia como factor de riesgo⁵⁹.

El NCEP-III, la ADA y el 7º informe del JNC se basan en estudios que ponen de manifiesto que la magnitud de la enfermedad vascular en diabéticos sin macroangiopatía es similar a los pacientes con cardiopatía isquémica sin diabetes, ante los cuales se puede considerar:

- El último consenso de la ADA¹³² recomienda el tratamiento hipolipemiante en pacientes con y sin macroangiopatía diabética cuando las cifras de c-LDL sean superiores a 130 mg/dL, con el objetivo terapéutico de c-LDL inferior a 100 mg/dL. Cuando las cifras de c-LDL se encuentran entre 101 y 129 mg/dL existen varias estrategias terapéuticas, que incluyen modificaciones de los hábitos higiénico-dietéticos hacia lo más saludable posible e incluso tratamiento farmacológico¹⁵⁷. Concluyen que la reducción agresiva de la dislipemia diabética probablemente reduzca el riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes.

- En el estudio de Haffner et al.¹⁵⁸, con una población de 2.432 pacientes de los cuales 1.059 eran diabéticos tipo 2 se concluye que el riesgo de presentar un infarto agudo de miocardio en un paciente diabético sin macroangiopatía previa es similar a la del paciente no diabético con cardiopatía isquémica. Este estudio presenta las siguientes limitaciones: el número escaso de diabéticos, la mortalidad en Finlandia es 3 veces superior a la de España y la glucemia media de los diabéticos se encontraba en cifras de 210 mg/dL.

- La mayoría de los estudios sobre los que se apoyan se realizaron en países con una alta incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica.

- El riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica en diabéticos sin macroangiopatía es similar a la población sin diabetes con infarto agudo de miocardio, según el estudio de Steiner¹⁵⁹.

El consenso de las Sociedades Europeas de HTA y de Cardiología⁵⁹ no considera a los diabéticos tipo 2 sin enfermedad vascular como equivalente de riesgo sino como un criterio independiente, para darle más énfasis como factor de riesgo.

- Esta discrepancia se basa en estudios de cohorte, como el realizado por Evans et al.¹⁶⁰ en Escocia, sobre una muestra de 3.477 diabéticos y 5.350 no diabéticos con historia previa de infarto agudo de miocardio, en donde el riesgo relativo de mortalidad cardiovascular es 2,93 veces superior en el grupo con infarto agudo de miocardio que en el grupo con diabetes (IC al 95%: 2,54 – 3,41), siendo también superior la mortalidad global (IC al 95%: 1,25 – 1,44).

- En el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) el riesgo medio a los 10 años era del 14%, así como demostraron los cinco factores de riesgo que más importancia tiene sobre la incidencia de enfermedad coronaria, los cuales son, en orden decreciente: cifras elevadas de c-LDL, cifras bajas de c-HDL, hipertensión arterial, hiperglucemia y tabaquismo¹³⁰.

- En el Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)⁹⁰, sobre una población de 5.163 de hombres diabéticos, presentaron 603 muertes cardiovasculares en 12 años, lo que representa casi un 10% de riesgo en 10 años.

- Si se calcula el riesgo cardiovascular siguiendo las tablas de Anderson, el estudio de Baena et al.³⁴ demostró que el 31,7% de los diabéticos tipo 2 presentaron cifras superiores al 20% de riesgo vascular; este porcentaje aumentó hasta el 72% en el estudio de Otzet et al.¹⁶¹.

- Masana¹⁶² indica que en las consultas existen muchos pacientes diabéticos que no llegan al 20% de riesgo cardiovascular.

- En el metaanálisis de Kanaya et al.¹⁶³ no apreciaron diferencias estadísticamente significativas de morbi-mortalidad al calcular la odds ratio (2,3 en diabéticos y 2,9 en diabéticas) si se ajusta los otros factores de riesgo cardiovascular (edad, género, colesterolemia, hipertensión, tabaquismo).

En la actualidad se debe reducir las cifras de c-LDL por debajo de 100 mg/dL tanto en prevención secundaria como en diabéticos sin enfermedad vascular con nefropatía. En aquellos pacientes diabéticos sin nefropatía diabética, en prevención primaria, se debería utilizar el criterio del riesgo cardiovascular, el cual si es superior al 20% a 10 años las cifras de c-LDL deberían estar por debajo de 100 mg/dL, pero si el riesgo es inferior al 20% no debería realizarse un tratamiento tan intensivo debido que la hipercolesterolemia en el Sur de Europa tiene menos poder predictivo de enfermedad vascular, tomando como referencia el objetivo terapéutico de 130 mg/dL¹⁶⁴. En España una de las guías más divulgadas para el abordaje de la diabetes tipo 2 es la “Guía para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en Atención Primaria”, del Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (GEDAPS) y consensuada con la Sociedad Española de Diabetes (SED) de 2.001¹⁶⁵.

En la *tabla 29* expresamos los objetivos terapéuticos en cuanto a la dislipemia diabética y según las diferentes Sociedades Científicas Internacionales.

Tabla 29: Objetivo terapéutico de la dislipemia diabética según las directrices de la Sociedad Europea de HTA y Cardiología⁵⁹ y el 7º informe JNC⁶⁰.

	Sociedad Europea HTA y Cardiología		7 Joint
	sMD	cMD	Equivalente cardiovascular
CT	< 200	< 200	< 200
c-LDL	< 130	< 100	< 100
c-HDL	> 40	> 40	> 40
TG	< 200	< 150	< 150

Unidades: mg/dL

4.3. Tratamiento de la dislipemia diabética.

En el metaanálisis de Gould et al.¹⁶⁶ se demostró que la disminución del riesgo cardiovascular y, por ende, mortalidad cardiovascular y total, se relaciona proporcionalmente con el grado de disminución de los lípidos plasmáticos; si la reducción del colesterol total es del 10% la mortalidad cardiovascular se reduce un 15% y el 11% la mortalidad total. Existen pocos datos disponibles en la actualidad del beneficio del tratamiento con hipolipemiantes sobre la mortalidad cardiovascular y total en pacientes diabéticos tipo 2.

El tratamiento de la dislipemia diabética debe de ser integral e individual, debido que estos pacientes suelen presentar varios factores de riesgo. Por ello, el objetivo fundamental es modificar los hábitos vida hacia modelos más saludables.

4.3.1. Medidas higiénico-sanitarias.

a. Dieta.

La base del tratamiento dietético es, en el caso de hiperlipemia asociada a la obesidad, el régimen hipocalórico, siendo el ideal el que permita perder peso (alrededor de 1 Kg por semana) conteniendo unas 800 – 1.200 Kcal/día, aunque esta cifra puede ser algo superior en personas con un requerimiento energético algo superior.

En otras puede ser más conveniente adoptar una estrategia de pérdida de peso más gradual, reduciendo la cantidad de calorías de forma progresiva.

La restricción calórica para aquellos pacientes que presenten sobrepeso será⁹⁵:

1. Hidratos de carbono: 55 – 60%, fundamentalmente por azúcares complejos y evitando azúcares simples, salvo la lactosa de la leche y la fructosa de las frutas.

2. Proteínas: 10 – 15%.

3. Grasas: 25 – 35%.

- Monoinsaturadas: 13 – 15%.

- Poliinsaturadas: 6 – 8%.

- Saturada: 6 – 8%.

4. Colesterol dietético: de 200 a 300 mg al día.

5. Fibras: superior a 35 g al día.

6. Sal: no superar 3 a 6 g al día

7. Alcohol: evitarlo o no sobrepasar 25 g al día.

b. Ejercicio físico.

El incremento de la actividad física constituye uno de los pilares fundamentales en el tratamiento, variando el consumo calórico en función de los ejercicios físicos (Tabla 30)⁶⁵, por lo que tendría que tenerse en cuenta cuando se tenga que negociar con el paciente sobre la utilidad de cada uno de ellos¹⁶⁷.

Tabla 30: Consumo calórico de diferentes ejercicios (Kcal/min/Kg) y en una persona de 71 Kg. Tomada de McArdle et al.¹⁶⁷.

Actividad	Kcal/min/Kg	Kcal/min*	Actividad	Kcal/min/Kg	Kcal/min*
Coser	0,022	1,6	Pasear	0,080	5,7
Planchar	0,033	2,3	Tenis	0,109	7,7
Guisar	0,045	3,2	Caballo (trote)	0,110	7,8
Limpiar la casa	0,062	4,4	Caballo (galope)	0,137	9,7
Fregar suelos	0,109	7,7	Baloncesto	0,138	9,8
Juego de mesa	0,025	1,8	Marcha rápida	0,142	10,1
Jugar al Billar	0,042	3,0	Natación (crol)	0,128 – 0,156	9,1 – 11,1
Jugar al pinpon	0,068	4,8	Natación (braza)	0,162	11,5
Danza aeróbica	0,103	7,3	Natación (espalda)	0,169	12,0
Caballo (paso)	0,041	2,9	Squash	0,212	15,0
Bicicleta (paseo)	0,064	4,5	Correr	0,135 – 0,289	9,6 – 20,5

El ejercicio físico moderado tiene efecto beneficioso sobre los niveles de glucosa, la sensibilidad a la insulina y la dislipemia. Se aconseja, en un paciente con capacidad física aceptable, que ande al menos durante una hora al día.

4.3.2. Tratamiento farmacológico.

Existen numerosos fármacos hipolipemiantes, los cuales se clasifican en fibratos, estatinas, resinas fijadoras de ácidos biliares y ácido nicotínico. En la actualidad, tenemos evidencias científicas de tratar de forma enérgica a los varones de 35 – 80 años con diabetes y enfermedad cardiovascular³¹².

Actualmente existen pocos ensayos clínicos publicados de tamaño y tiempo de seguimiento relevantes que evalúen la eficacia sobre resultados de salud del tratamiento hipolipemiante en los diabéticos. No existe en la actualidad información definitiva sobre el beneficio del tratamiento hipolipemiante en diabéticos con hiperlipemia en prevención primaria¹⁶⁸. En la actualidad el mayor beneficio de tratar la hiperlipemia en diabéticos se obtiene en personas con enfermedad vascular, es decir, en la prevención secundaria¹⁶⁹.

En principio se indica al paciente medidas higiénico-sanitarias, si tras 3 meses no se consigue al objetivo terapéutico se prescriben fármacos. Los farmacológicos se deben realizar, como mínimo, cada 4 – 6 semanas y basándose en los resultados del laboratorio.

a. Fibratos.

Fármacos derivados del ácido clorofenosiisobutírico, siendo los más empleados el gemfibrozilo, bezafibrato y fenofibrato.

El mecanismo de acción de los fibratos es activar a la lipoproteín lipasa por lo que disminuyen los niveles de triglicéridos (20-50%) y elevan el c-HDL (10-25%), disminuyendo la tasa de partículas LDL pequeñas y densas circulantes. Para conseguir un efecto completo puede ser necesario un mínimo de 3 a 6 meses.

En los pacientes con hipertrigliceridemia, la disminución de los niveles de triglicéridos con frecuencia se acompaña de un aumento en los niveles de c-LDL.

El Helsinki Heart Study (HHS) es un estudio de prevención primaria realizados en hombres con hiperlipemia tratados con gemfibrozilo. En el subgrupo de diabéticos tipo 2 (n = 135) demostró que el tratamiento no modifica los eventos cardiovasculares¹⁵⁰.

En el estudio de prevención primaria, St Mary's Ealing Northwitk Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP), efectuado en diabéticos tipo 2 a los que se le administró bezafibrato se apreció una reducción de los eventos coronarios mayores¹⁷⁰.

En el estudio VA-HIT, de prevención secundaria, después de la administración de gemfibrozilo a hombres con hiperinsulinemia o alteración de la glucosa (n = 2.531) demostró una reducción del 24% de los eventos cardiovasculares¹⁷¹.

Por tanto los fibratos son los fármacos de elección en casos de hipertrigliceridemia con c-HDL bajo, no afectando al metabolismo hidrocarbonado.

Como efecto secundario favorece la colelitiasis y en diabéticos tipo 2 con niveles muy altos de triglicéridos el uso del gemfibrozilo puede incrementar los niveles de c-LDL. En caso de que el paciente tenga una insuficiencia renal con niveles de creatinina superiores a 2,5 mg/dL debe evitarse la utilización de estos fármacos por el riesgo de provocar miopatía y rabdomiolisis.

b. Estatinas.

Los inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa producen una disminución de los niveles de colesterol total y c-LDL, dosis

dependiente, al inhibir la síntesis de colesterol y aumentar la producción de receptores de LDL. Sus efectos sobre los niveles plasmáticos de c-HDL y triglicéridos son menos marcados (Tabla 31).

Su indicación primaria es la hipercolesterolemia con niveles normales o ligeramente elevados de triglicéridos (< 400 mg/dL), no interfiriendo en el control de la glucemia.

Existen varios tipos de estatinas: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina. El efecto máximo aparece entre 4 y 8 semanas desde el inicio del tratamiento. La reducción del perfil aterogénico lipoproteico varía en función de la estatina utilizada, así como de la dosis aplicada (Tabla 31).

Tabla 31: Datos de farmacocinética [AOM (absorción oral media, en %), UA (unión a albúmina sérica, en %), $T_{1/2}$ (tiempo hasta la máxima concentración plasmática, en horas)] así como modificación del perfil aterogénico lipoproteico [CT (colesterol total), TG (Triglicéridos)], expresados en % [\downarrow (descenso) \uparrow (incremento)] según las diferentes estatinas y dosis utilizadas, en mg/día.

	AOM	UA	$T_{1/2}$	Estudio	Dosis	\downarrow CT	\downarrow LDL	\uparrow HDL	\downarrow TG
Lovastatina	30	> 95	2 – 4	ACAPS	20 – 40	19	20 – 30	3	3
				MARS	80		40		
				CCAIT	40 – 80	21	29		
Pravastatina	34	50	1 – 1,5	REGRESS	10		20 – 30		
				LIPID	40				
				WOSCOPS	40	20	26	5	12
				CARE	40				
Fluvastatina	98	> 98	< 1	FLARE	40		26	8	10
				LCAS					
Simvastatina	85	95	4		10		20 – 30		
				4S	20	25	35	8	10
				HPS	40		41		
Atorvastatina	95	> 98	1 – 2	ASSET	10	28	37	7	22

b.a. Estudios de investigación en la población general en tratamiento con estatinas.

Existen numerosos ensayos clínicos y otros estudios de investigación de las diferentes estatinas, realizados sobre la población general (Tabla 31):

1. Lovastatina.

1.1. En el Asymptomatic Carotid Artery Progression Studio (ACAPS)¹⁰⁶, se comparó lovastatina con warfarina o con placebo, reduciéndose los eventos cardiacos en el grupo tratado con estatina ($p < 0,04$).

1.2. El estudio Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TECAPS)³¹³ demostró una reducción del 37% del riesgo coronario total en el

grupo en tratamiento con lovastatina a 20 ó 40 mg al día en comparación con el grupo control que se le administró placebo ($p < 0,001$)

1.3. Las lesiones ateroscleróticas se redujeron según los resultados del Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS)¹⁷².

1.4. En el Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT)¹⁷³ se llegó a la conclusión que la lovastatina reduce la progresión de la arteriosclerosis coronaria e inhibe la aparición de lesiones nuevas.

2. Pravastatina.

2.1. En el estudio West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)¹⁴⁹, en prevención primaria, se apreció una reducción del riesgo cardiovascular del 31%, si comparamos al grupo caso con el control. Según dicho estudio, si 10.000 varones con hipercolesterolemia similar fueran tratados con pravastatina, 318 no presentarían enfermedad cardiovascular, lo que supone una ganancia de 2.460 años de vida.

2.2. El Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS)¹⁷⁴ demostró que los pacientes en tratamiento con pravastatina presentan menos eventos cardiovasculares que los del grupo control (11 y 18% respectivamente).

2.3. El Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)¹⁷⁵, estudio en prevención secundaria, se apreció una reducción del 24% de los eventos en el grupo en tratamiento con pravastatina a 40 mg/día con respecto al grupo control (placebo).

2.4. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE)¹⁷⁶ en prevención secundaria, sobre una población de más de 4.000 pacientes, se demostró una reducción del 24% de infartos agudos de miocardio y del 28% de enfermedad vasculocerebral.

3. Fluvastatina.

3.1. Se demostró una reducción significativa de la progresión de las lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias, según el Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS)¹⁷⁷.

4. Simvastatina.

4.1. El Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)¹⁶⁹ valoró la disminución de la mortalidad global en pacientes con enfermedad cardiovascular, de tal forma que el riesgo relativo de muerte global con simvastatina es de 0,70 (reducción de mortalidad total de un 42% a 5,4 años en diabéticos y un 29% en no diabéticos). A su vez se apreció una reducción de un 55% del riesgo de presentar eventos cardiovasculares mayores en diabéticos y un 32%

en la población no diabética. Con respecto a la relación coste-efectividad se calculó que existe una disminución del 32% en los gastos hospitalarios.

4.2. El ensayo clínico con simvastatina a dosis de 40mg/día en prevención primaria Heart Protection Study (HPS)¹⁷⁸ demostró que la magnitud absoluta de la disminución del riesgo vascular obtenida al reducir las cifras de c-LDL viene determinada por el riesgo global de cada paciente más que por la concentración inicial y final de c-LDL, a su vez los umbrales por debajo de los cuales una reducción del c-LDL no reduzca el riesgo vascular se encontraron muy inferiores a las observados (c-LDL = 77 mg/dL). Concluyeron que el tratamiento con simvastatina evitaría episodios vasculares mayores en 70 a 100 personas cada 1.000 personas tratadas durante 5 años.

5. Atorvastatina.

En el meta-análisis de Pignone et al.¹⁷⁹ se analizó los ensayos clínicos en prevención primaria, ya sean los estudios que utilizaron estatinas (WOSCOPS con pravastatina y AFCAPS/TexCAPS con lovastatina) como con fibratos (HHS con gemfibrozilo) y colestiramina, encontrando una reducción del riesgo del 30% de cardiopatía isquémica y de mortalidad, pero no es significativo con respecto a la mortalidad total.

b.a. Estudios de investigación en pacientes con dislipemia diabética tras tratamiento con estatinas.

Se ha demostrado que se produce una reducción del perfil aterogénico lipoproteico en los diabéticos tipo 2 con hipercolesterolemia tratados con estatinas. Se ha comparado la eficacia de las diferentes estatinas (Tabla 32), siendo la atorvastatina quien produce una mayor reducción del perfil aterogénico¹⁸⁰⁻¹⁸².

Tabla 32: Modificación, expresados en %, del CT, c-LDL y c-HDL según la estatina y dosis, en mg/día, administrada a diabéticos tipo 2 con hipercolesterolemia. 1. Gentile et al.¹⁸⁰. 2. Pontrelli et al.¹⁸¹

	Dosis	CT	c-LDL	c-HDL	TG
<i>Pravastatina</i>	20 ¹	- 16	- 23	+ 3,2	
<i>Lovastatina</i>	20 ¹	- 18	- 21	+ 7,2	
<i>Simvastatina</i>	10 ¹	- 21	- 26	+ 7,1	
<i>Atorvastatina</i>	10 ¹	- 29	- 37	+ 7,4	
	80 ²	- 41	- 55		- 32

Existen pocos estudios en la actualidad realizados sobre dislipemia diabética, entre los que se encuentran los análisis de los subgrupos de diabéticos de los ensayos clínicos de los

que disponemos (AFCAPS, 4S, CARE, LIPID, HPS). La reducción de riesgo es mayor en diabéticos que en la población general, aunque, debido al pequeño tamaño muestral, son resultados no significativos. Por ello, se puede concluir que como mínimo el beneficio del tratamiento con estatinas en prevención secundaria en diabéticos con hipercolesterolemia es similar a los pacientes con enfermedad vascular sin diabetes.

Según estos estudios, la simvastatina es el hipolipemiente con el que se obtiene mayor beneficio (Tabla 33).

Tabla 33: Resultados de los estudios de prevención secundaria en el subgrupo con diabetes. RA (riesgo absoluto); RRR (Reducción del riesgo relativo, en %); RRA (reducción del riesgo absoluto); NNT (número necesarios a tratar para prevenir un episodio).ns (no significativo).

Estudio	Tratamiento	Variable	RA	RRR	RRA	NNT
4S	Simvastatina	- Mortalidad CV - IAM no mortal	45	50 (21 – 78)	0,23 (0,1 – 0,35)	4 (3 – 10)
HPS	Simvastatina	- Enfermedad vascular	18,6	26	0,048	20
CARE	Pravastatina	- Mortalidad CI - IAM no mortal	37	22 (1 – 43)	0,081 (0,01 – 0,16)	12 (6 – 188)
LIPID	Pravastatina	- Mortalidad no CV - IAM no mortal	23	16 (9 – 41)	0,04 (0,02 – 0,09)	ns

En un análisis post hoc del estudio 4S¹⁰² en 202 diabéticos se apreció que el beneficio es superior que en la población general ya que disminuyó un 27% el colesterol total, un 36% el c-LDL, un 11% los triglicéridos, aumentado un 7% el HDL. Con posterioridad se utilizó los criterios de la ADA¹³² aumentando el número de diabéticos diagnosticados a 483, demostrando que con el tratamiento con simvastatina se produjo una reducción de episodios coronarios del 55% (RR = 0,58) y de las revascularizaciones (RR = 0,52).

Uno de los objetivos del ensayo clínico en prevención primaria HPS, realizado en el Reino Unido, fue determinar la efectividad del tratamiento con simvastatina sobre la supervivencia en diabéticos¹⁸³. Este ensayo clínico doble ciego en el que se comparó simvastatina a dosis de 40 mg/día con una mezcla de vitaminas antioxidantes (650 mg de vitamina E, 250 mg de vitamina C y 20 mg de carotenos), con un tamaño muestral de 5.963 (de los cuales 5.348 diabéticos tipo 2 y 2.912 sin macroangiopatía), con un riesgo alto de presentar enfermedad vascular, obtuvieron unos resultados de disminución de la mortalidad total en el grupo asignado con simvastatina del 12% y una reducción del 17% de la mortalidad cardiovascular comparado con el grupo con el complejo vitamínico anti-oxidante, así como se apreció una reducción de enfermedad vascular mayor del 22% (IC al 95%: 13 – 30) en el

grupo en tratamiento con simvastatina, no apreciándose diferencias por grupo de edad, género y cifras basales de colesterol total y de c-LDL. Concluyeron que los pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con simvastatina evitaría 45 casos de enfermedad vascular mayor cada 1.000 personas a los 5 años de tratamiento (NNT = 22). Además se apreció que no existía una cifra inferior de c-LDL por debajo de la cual desaparezca el beneficio de seguir tratando agresivamente con estatinas, incluso en cifras inferiores a 100 mg/dL de c-LDL.

Se están realizando numerosos estudios de investigación en prevención primaria y secundaria en la población diabética, los cuales nos aportarán información sobre el posible beneficio de las estatinas sobre la enfermedad vascular¹⁶⁴:

1. Determination of Cardiovascular Endpoints in NIDDM Dialysis Patients Study: 4D, estudio a 2,5 años de mortalidad cardiovascular e infarto no mortal.

2. Atorvastatin in Diabetes with Albuminuria: AIDA. Ensayo clínico doble ciego que compara dos grupos, uno con atorvastatina 20 mg y otro tratamiento con placebo, la incidencia de eventos cardiovasculares durante cuatro años en diabéticos tipo 2 sin dislipemia y con microalbuminuria positiva.

3. Atorvastatin Study for the Prevention Endpoints in NIDDM: ASPEN. Estudio de investigación que valora la reducción de los eventos cardiovasculares en diabéticos con y sin macroangiopatía diabética durante un periodo de 4 años.

4. Atorvastatin / Simvastatin Safety and Efficacy Trial: ASSET.

No existen publicados estudio alguno que valore la eficacia del tratamiento hipolipemiente sobre la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos con nefropatía.

Estos fármacos disminuyen el potencial litógeno de la bilis, por lo que pueden resultar útiles en diabéticos con neuropatía autónoma y deterioro de la motilidad de la vesícula biliar que predispone a la formación de cálculos biliares de colesterol.

Las estatinas presentan pocos efectos indeseables, siendo el incremento de las aminotransferasas hepáticas lo más frecuente, precisándose la retirada del fármaco cuando sus cifras superen tres veces los valores normales. La existencia de patología hepática supone una contraindicación para el empleo de las estatinas.

El riesgo de miositis o miopatía (incremento de 10 veces las cifras de creatinfosfokinasa) inducida por estatinas es menor al 0,1%; el riesgo de miopatía es alto en

los pacientes con insuficiencia renal de gravedad moderada o en aquellos que reciben tratamiento concomitante con ciclosporina, ácido nicotínico, eritromicina o gemfibrozilo.

c. Resinas fijadoras de ácidos biliares.

Estas moléculas secuestran a los ácidos biliares en el tracto gastrointestinal por lo que no se reabsorben. Se disponen actualmente del colestipol y la colestiramina.

La colestiramina es eficaz reduciendo los niveles de c-LDL en pacientes con diabetes tipo 2, llegando a reducir hasta el 28% de las cifras de esta lipoproteína.

Su indicación sería en pacientes con hipercolesterolemia y con triglicéridos normales. No interfieren en el control de la glucemia.

Deben ser utilizados con precaución en paciente con neuropatía autónoma diabética.

Debido a los efectos secundarios del incremento de los triglicéridos que inducen y dado que el efecto hipocolesterolemiante es inferior a las estatinas, se consideran fármacos de segunda elección indicados en caso de contraindicación a las estatinas.

d. Ácido nicotínico.

El ácido nicotínico (niacina) reduce la producción hepática de c-VLDL, con lo que se consigue una importante disminución de los niveles de triglicéridos y c-LDL. Además se consigue un aumento significativo de c-HDL (subtipo HDL₂).

Dosis moderadas de ácido nicotínico (1-3 g/d) producen un aumento casi máximo de c-HDL, pero son necesarias dosis más elevadas para disminuir las cifras de triglicéridos y de c-LDL.

El ácido nicotínico no debe usarse en diabéticos, ya que aumenta la resistencia a la insulina y favorece la hiperglucemia pre y post-prandial.

5. Polimorfismo genético y enfermedad cardiovascular.

5.1. Introducción. Susceptibilidad genética.

Existe un componente genético variable en las enfermedades comunes que padece la sociedad occidental, como la cardiopatía isquémica, la diabetes, la hipertensión arterial y otras enfermedades, como las mentales. En muchos casos, el componente genético que existe en estas enfermedades comunes es probablemente poligénico.

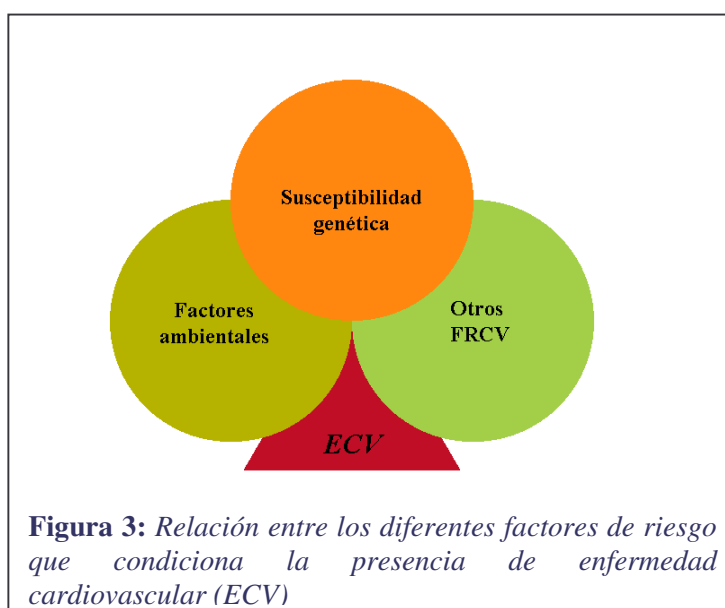
El fenotipo de un individuo es el resultado de múltiples interacciones entre sus distintos genes, así como entre genes y ambiente.

5.1.1. Susceptibilidad genética.

Algunas características genéticas predisponen o previenen la afectación frente a determinadas enfermedades. Esta mayor incidencia es más acusada si se trata de cardiopatía isquémica prematura o si existen mujeres entre los familiares afectados. La historia familiar de cardiopatía isquémica prematura es considerada como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular.

Dado que en ocasiones se aprecia enfermedad vascular en ausencia de factores genéticos, debemos utilizar el concepto de susceptibilidad genética, no el término patología genética. La susceptibilidad genética se manifiesta porque los factores genéticos incrementan la incidencia primaria de arteriosclerosis, promueven las manifestaciones de la enfermedad a una edad más temprana y, una vez provocada, puede acelerar su progresión.

La mayor parte de las enfermedades producidas por modificaciones genéticas no presentan un modo de herencia mendeliano, sino que es el resultado de la interacción de una serie de genes con el medio ambiente, lo que determina un fenotipo determinado. Así diferentes individuos presentan respuestas variables cuando están expuestos a determinados agentes ambientales o factores de riesgos (*Figura 3*).



El análisis multivariante de un número de genes podrá llegar a determinar qué personas tienen una mayor predisposición a tener más o menos enfermedad o salud.

5.1.2. Polimorfismo genético.

Dentro de la semejanza entre los individuos de una misma especie, existen variaciones individuales en la secuencia de la información genética, denominado polimorfismos genéticos, la mayoría de las cuales no tienen efecto alguno sobre la información hereditaria.

En los caracteres fenotípicos cuantitativos de variación continua, además de los factores genéticos con herencia poligénica, están influenciados por los factores ambientales, que le configura el fenotipo final, por lo que se habla de una herencia multifactorial.

Se buscan variaciones en los genes que codifican proteínas que intervienen en el proceso de la aterosclerosis. Se ha comprobado que el genotipo que presentan dichos genes es polimórfico, es decir, presenta variaciones en su secuencia de ADN, algunas de las cuales condicionan una alteración en el fenotipo (alteración de la estructura y, en ocasiones, función de la proteína codificada).

El polimorfismo genético se considera como un factor de riesgo cardiovascular no modificable, siendo importante en la determinación del riesgo de arteriosclerosis.

Se están realizando múltiples estudios genéticos para investigar la asociación entre las diferencias en el ADN y un determinado fenotipo, lo que supone una relación causal entre el gen y la enfermedad.

Un resultado positivo con esta técnica no significa la identificación de la etiopatogenia de la enfermedad vascular, sino que identifica una mutación en una región de un determinado cromosoma que parece estar asociada a un mayor riesgo cardiovascular, la cual podrá incrementarse con la adición de los diferentes factores de riesgo.

Se han descrito muchos marcadores genéticos o polimorfismos que se asocian con la presencia de enfermedad vascular y que se describen en la *tabla 34*.

Tabla 34: Polimorfismos asociados con cardiopatía isquémica..

Metabolismo modificado	Proteína
Lipoproteico	Apo A-I
	Apo A-IV
	Apo B
	Apo C-III
	Apo E
	PTEC
	LPL
Sistema renina-angiotensina	ECA
Sistema coagulación y fibrinólisis	Cadena β fibrinógeno Glucoproteína IIb/IIIa
Homocisteína	MTHFR
Óxido nítrico	Sintetasa del NO
Paraoxonasa	Paraoxonasa

Desde el punto de vista clínico y con una mayor evidencias científicas publicadas, los polimorfismos más relevantes de esta lista son apo E, apo C-III y ECA.

Las principales consecuencias de los avances en el análisis de la patología molecular se han centrado en la prevención de las alteraciones genéticas hereditarias. El consejo genético ofrece a las familias con defectos hereditarios opciones reproductivas adecuadas, gracias al diagnóstico prenatal y a la detección de portadores.

5.1.3. Determinación del polimorfismo genético.

Los polimorfismos genéticos pueden ponerse de manifiesto con la metodología de que se dispone para el análisis del genoma humano.

Para la determinación del polimorfismo genético cualquier tejido nos aportará la cantidad de ADN necesaria. La manera de obtención más fácil y menos traumática es mediante la extracción de sangre periférica.

Dado que la cantidad de ADN todavía es pequeña, es preciso ampliar el número de copias de un determinado locus. La técnica que más se utiliza en la actualidad es la PCR (Polymerase Chain Reaction), la cual consiste en la utilización de secuencias cortas de nucleótidos sintéticos (oligonucleótidos) o primers, que hibridan de forma específica con las dos hebras complementarias de ADN, las cuales flanquean la región de interés. La amplificación se consigue al realizar una serie de ciclos repetitivos que consisten en la desnaturalización del ADN molde o templado, la hibridación de los primers con el templado y la síntesis del ADN complementario mediante la acción de la enzima ADN-polimerasa.

Una vez obtenido los productos de ampliación mediante la PCR, éstos son sometidos a la digestión mediante los enzimas de restricción. Los diferentes polimorfismos se pueden poner de manifiesto mediante diferentes enzimas de restricción. La digestión con una endonucleasa (enzimas de restricción) generando uno o varios fragmentos de diferentes tamaños, denominados fragmentos de restricción de longitud polimórfica (RFLP), que se reconocen mediante su separación por electroforesis en un gel de agarosa y/o acrilamida.

Las enzimas de restricción se encuentran presentes en las bacterias, en las que constituyen un mecanismo de defensa frente a los bacteriófagos y ponen de manifiesto los polimorfismos, ya que un cambio en la secuencia del ADN crea o destruye un lugar de corte, dando lugar a un fragmento (destrucción del lugar de corte) o a dos fragmentos (presencia del lugar de corte).

5.2. Polimorfismo del metabólico lipídico.

Se están realizando diferentes estudios para determinar los polimorfismos genéticos que codifican la síntesis de las lipoproteínas y enzimas involucradas en el metabolismo lipídico con el objetivo de valorar los determinantes genéticos relacionados con la hiperlipemia y la aterosclerosis¹⁸⁴.

Muchas apolipoproteínas han sido aisladas y purificadas, siendo determinada su secuencia de aminoácidos. Se sintetizan como propéptidos, generando así posibles sitios de mutaciones puntuales. Estas mutaciones pueden alterar el metabolismo de las lipoproteínas, dando origen a una predisposición a las dislipemias y a la enfermedad vascular.

5.2.1. Polimorfismo del gen de la Apo C-III.

El gen de la apo C-III está localizado en el brazo largo del cromosoma 11¹⁸⁵, a 2,6 kilobases (kb) del extremo 3' del gen de la apo A-I y a 6.5 kb del extremo 5' del gen de la apo A-IV¹⁸⁶, constituyendo un grupo de genes o "cluster" (cluster apo AI / CIII / AIV) (Figura 4).

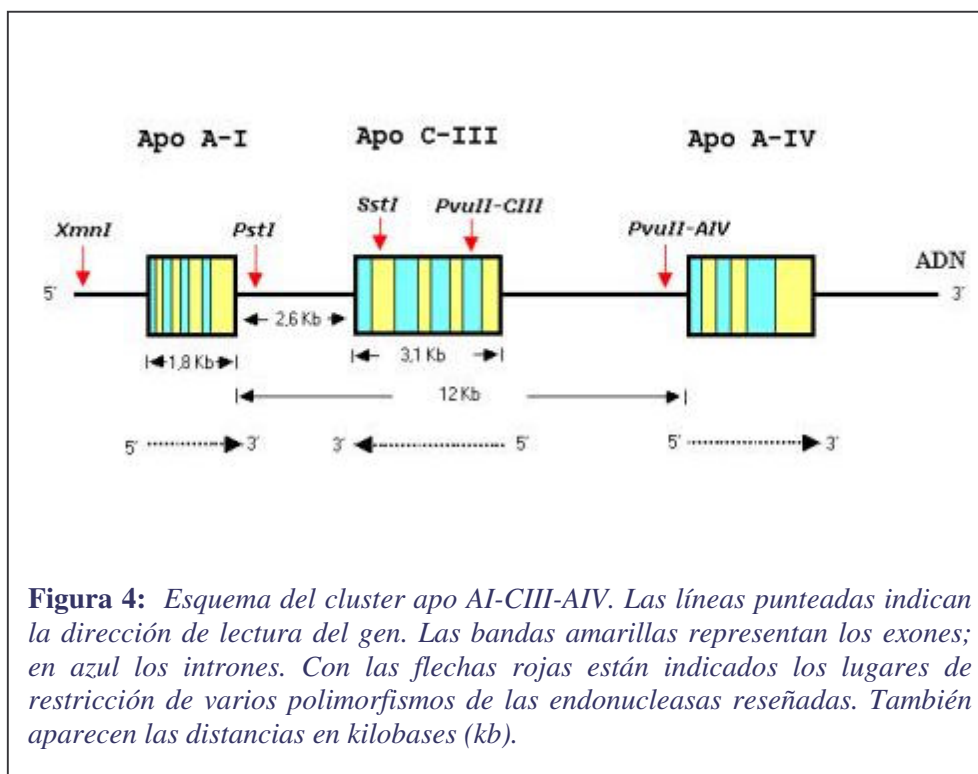


Figura 4: Esquema del cluster apo AI-CIII-AIV. Las líneas punteadas indican la dirección de lectura del gen. Las bandas amarillas representan los exones; en azul los intrones. Con las flechas rojas están indicados los lugares de restricción de varios polimorfismos de las endonucleasas reseñadas. También aparecen las distancias en kilobases (kb).

Es sintetizada en forma propéptido de 99 aminoácidos, perdiendo el péptido señal de 20 aminoácidos para dar lugar a la apo C-III madura¹⁸⁷.

La similitud de la estructura de los genes de apo A-I, C-III y A-IV, es consistente con la idea de que estos genes evolucionaron desde un gen común a través de una serie de duplicaciones genéticas, deleciones y translocaciones cromosómicas. Los genes de las apo A-I y A-IV se leen en la misma dirección, mientras que el de la apo C-III se transcribe en dirección contraria a los anteriores. El gen de la apo C-III contiene 3.133 pares de bases, y posee 4 exones y tres intrones¹⁸⁸. El primer y segundo exón codifican nucleótidos que no se transcriben (el codón iniciación y el péptido señal), mientras que el tercer y cuarto exón codifican las secuencias predictoras de la estructura tridimensional de la apo C-III; más concretamente, el tercer exón codifica los aminoácidos 1-40 (fragmento N-terminal), y el cuarto los aminoácidos 41-79¹⁸⁹.

a. Polimorfismo *Sst-I*.

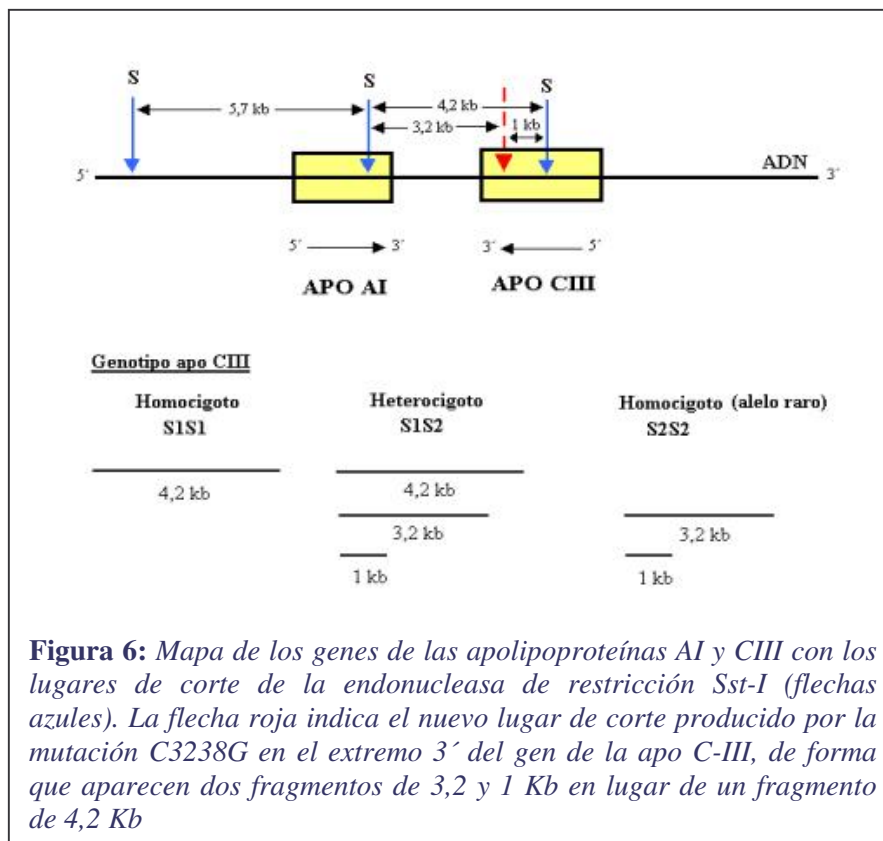
Existe un polimorfismo en la zona 3' del gen de la apo C-III detectado por la endonucleasa de restricción *Sst-I* ó *Sac-I*¹⁹⁰, dando origen a dos alelos: S1 y S2. La secuencia de reconocimiento de esta enzima es GAGCTC¹⁹¹ (Figura 5, tomado de Paul et al.¹⁹²).

TATCCATCCTGCCAGCTCCTTGGGTCC *Alelo S1*

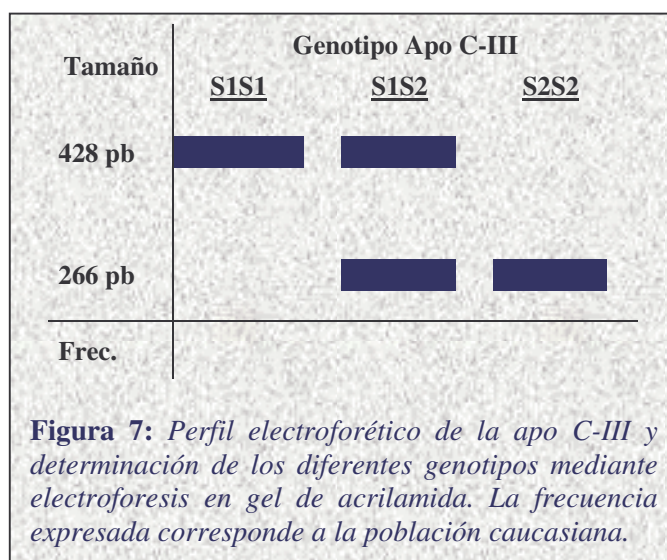
G *Alelo S2*

Figura 5: La presencia de guanina en lugar de citosina configura la secuencia de reconocimiento de la endonucleasa y el punto de restricción de la enzima *Sst-I*, dando lugar a la aparición del alelo raro S2.

Este polimorfismo del gen de la apo C-III es debido a una transversión de C por G (C3238G) en la región 3' no codificadora del gen, en el exón 4, que no altera la secuencia primaria de esta apoproteína¹⁸⁴. Mediante el empleo de la citada enzima pueden distinguirse dos alelos, S1 y S2, que dan lugar a tres posibles genotipos: homocigoto S1S1, heterocigoto S1S2 y homocigoto para el alelo raro S2S2. En la figura 6 se muestran los tamaños de los fragmentos de ADN obtenidos tras la digestión del cluster AI/CIII por esta enzima.



Dichos fragmentos, tras ser sometidos a electroforesis en gel de poliacrilamida y teñidos, permiten establecer el genotipo de la apo C-III de un individuo según las bandas que se observen en dicho gel. El perfil electroforético se representa en la *figura 7*.



Recientemente se ha demostrado la presencia de cinco polimorfismos (C⁶⁴¹-T, G⁶³⁰-A, T⁶²⁵-delección, C⁴⁸²-T, T⁴⁵⁵-C) en la región promotora de la apo C-III¹⁹³.

a.a. Relación del polimorfismo *Sst-I* con los grupos étnicos.

La frecuencia del alelo menor S2 varía entre los distintos grupos raciales.

En la población caucasiana oscila entre el 1% y el 21%, 11% en árabes, 27% en negros, 25% en población autóctona canadiense, 19% en hindúes y 35% en japoneses. Esta gran variabilidad puede ser debida a diferentes motivos, como el escaso tamaño de la muestra de algunos estudios, las diferencias en los criterios de selección de la población, o lo que parece la razón más poderosa, el diferente origen étnico de las poblaciones estudiadas.

Existe una gran cantidad de estudios observacionales que correlaciona la presencia del alelo S2 con la hipertrigliceridemia (*Tabla 35*).

Tabla 35: Frecuencia del alelo S2 en diferentes estudios observacionales, según la presencia o no de niveles plasmáticos elevados de triglicéridos.

Estudio	País	Frecuencia del alelo S2	
		Hipertrigliceridemia	Normolipémico
<i>Rees</i>	Gran Bretaña	40	5
<i>Aalto-Setälä</i>	Finlandia	62	16
<i>Tybjaerg-Hansen</i>	Dinamarca	16	9
<i>Tas</i>	Kuwait	71	3
<i>Zeng</i>	Japón	48	25
<i>Hong</i>	China	36	24

El estudio de Rees et al.¹⁹⁴ realizado en población caucasiana de Londres demostró que más del 40% de los individuos con hipertrigliceridemia poseía el alelo S2, comparado con menos del 5% del grupo de control. Estos mismos autores¹⁹⁵ confirmaron estos hallazgos en un estudio posterior, en 74 caucasicos londinenses (13 mujeres y 61 varones) con hipertrigliceridemia con una frecuencia alélica S2 del 30% frente a ningún caso en el grupo control; también hallaron una alta frecuencia de este alelo en sujetos londinenses normolipémicos de diferentes orígenes raciales (65% en chinos, 38% en japoneses, 30% en africanos y 35,7% en hindúes) en los que no encontraron asociación con los niveles plasmáticos de triglicéridos, pero con un número de individuos por grupo étnico bajo (20 – 28 individuos).

El estudio de Aalto-Setälä et al.¹⁹⁶ realizado en Finlandia, encontraron el alelo S2 en el 62% de los sujetos con hipertrigliceridemia, mientras que sólo estaba presente en el 16% de la población sana. A su vez el estudio de Tybjaerg-Hansen et al.¹⁹⁷ realizado en Dinamarca, obtuvieron una frecuencia más elevada de este alelo en pacientes con niveles elevados de triglicéridos (16%) en comparación con normolipémicos (9%).

El estudio realizado por Tas en población árabe en 1.989, demostró la asociación entre el alelo S2 e hipertrigliceridemia al hallar que dicho alelo estaba presente en el 3% de los sujetos con niveles plasmáticos de triglicéridos normales, mientras que aparecía con una frecuencia del 71% entre los individuos con niveles elevados; la relación del alelo S2 era más estrecha con los niveles de VLDL que con los niveles de triglicéridos plasmáticos totales y los individuos S1S2 mostraron un discreto incremento de los niveles de quilomicrones plasmáticos¹⁹⁸.

Dammerman et al.¹⁹³ en población estadounidense obtuvo una frecuencia en pacientes con hipertrigliceridemia del 36% frente al 8% en normolipémicos.

Con una población de 503 niños italianos en edad escolar Shoulders et al.¹⁹⁹ demostraron la asociación del alelo S2 con niveles elevados de triglicéridos.

El estudio de Hoffer et al.²⁰⁰, en caucasicos holandeses, encontraron una mayor frecuencia del alelo S2 entre sujetos con hipertrigliceridemia endógena en comparación con un grupo control.

El estudio NPHSH²⁰¹ analiza una cohorte de 2.475 hombres con edad entre 50 y 61 años, demostrando la relación del polimorfismo *Sst-I* con la concentración plasmática de triglicéridos, aunque esta asociación del alelo S2 con los niveles altos de triglicéridos parece

estar afectada por el hábito tabáquico, ya que los fumadores tenían mayores niveles de triglicéridos.

Zeng et al.²⁰² observaron una frecuencia alélica S2 del 48% en pacientes japoneses con hipertrigliceridemia frente a un 25% de normolipémicos, resultados similar a los estudios de Ko et al.²⁰³ y de Zhu et al.²⁰⁴ realizados en China, así como en el estudio de Hong et al.²⁰⁵ en Corea quienes hallaron una mayor frecuencia alélica S2 en un grupo de 77 pacientes con hipertrigliceridemia (36%) respecto al grupo de 92 controles (24%).

El estudio realizado en la India con una población de 139 hombres (34 con hipertrigliceridemia y 105 sin dislipemia) apreciaron que el alelo S2 era casi 2 veces más prevalente en el grupo con hipertrigliceridemia (48,5%) que en el grupo control (25,8%); calcularon la “*odds ratio*” para desarrollar hipertrigliceridemia, siendo de 2,43 en sujetos con el polimorfismo S1S2 y de 9,9 para el S2S2²⁰⁶.

Sin embargo, la asociación del alelo S2 con hipertrigliceridemia no ha sido confirmada por otros autores. En la serie de Shoulders et al.¹⁸⁶ con una población de 156 caucasianos londinenses, encontraron cifras más elevadas de triglicéridos en los S2, tanto en varones como en mujeres, pero sin llegar a alcanzar significación estadística. Porkka et al.²⁰⁷ determinaron el polimorfismo *Sst-I* en 305 finlandeses y sus resultados apreciaron una influencia de dicho polimorfismo sobre las variaciones en los niveles de colesterol total y c-LDL sólo en varones, pero no sobre los triglicéridos. El estudio de Cole et al.²⁰⁸, realizado en población india Dogrib canadienses, no observaron diferencias entre los diferentes genotipos. Resultados similares se han constatado en italianos²⁰⁹, escoceses²¹⁰ y en grupos de negros, chinos, coreanos y japoneses²¹¹⁻²¹².

El alelo S2 también se ha relacionado con niveles elevados de colesterol.

En la serie de Aalto-Setälä et al.²¹³, sobre una población adolescente finlandesa, el genotipo S2 presentó niveles plasmáticos superiores de colesterol total y c-LDL de forma significativa al compararlo con el subgrupo S1, no apreciándose diferencias en los valores del c-HDL; estos hallazgos no se produjeron en la población finlandesa adulta. La explicación podría ser un incremento en las VLDL que se convierten rápidamente en LDL, lo cual ocurriría de forma más importante en los jóvenes que en los adultos por un mecanismo aún desconocido.

Existen estudios, como el de Porkka et al.²⁰⁷, que obtuvieron una asociación del polimorfismo *Sst-I* con los niveles plasmáticos de colesterol total y de c-LDL en varones, pero no en mujeres.

El estudio de López-Miranda et al.²¹⁴ realizado en hombres españoles demostró que los sujetos portadores del alelo S2 presentan un descenso de los niveles de colesterol LDL ante dietas ricas en grasa monoinsaturada.

En conclusión, todos estos datos sugieren que el gen de la apo C-III puede estar involucrado en el grado de respuesta de los niveles de c-LDL a la grasa de la dieta.

a.b. Relación del polimorfismo *Sst-I* con el género.

Con respecto a la relación entre el polimorfismo *Sst-I* y el género en el estudio de Dallongeville et al.²¹⁵, en una población del norte de Francia (590 hombres y 579 mujeres seleccionadas del proyecto MONICA), demostraron la influencia del género sobre los efectos de varios polimorfismos de la apo C-III: las mujeres portadoras del alelo S2 presentaban cifras más elevadas de triglicéridos y de apo B que aquellas homocigotas S1, hecho que no acontecía en los varones.

Los niveles de triglicéridos son más elevados en los sujetos S2, tanto hombres como mujeres, pero sólo son significativos en éstas, en los participantes del estudio Framingham, según la serie de Russo et al.²¹⁶.

En población inglesa sin dislipemia los hombres con el alelo S2 mostraron mayores niveles plasmáticos de apo B, no así las mujeres¹⁸⁶.

Recientemente Espino et al.²¹⁷ observaron que existía una interacción entre el género y el polimorfismo *Sst-I* de la apo C-III sobre el metabolismo lipoproteico y la resistencia a la insulina en pacientes con hipertensión arterial esencial. En dicho estudio se observó que las mujeres portadoras del alelo raro S2 tenían un peor perfil lipídico (niveles de triglicéridos, colesterol y apo B más elevado) que aquellas con el alelo S1.

a.c. Relación del polimorfismo *Sst-I* y el metabolismo lipoproteico.

Shoulders et al.²¹⁸ demostraron la asociación entre el alelo S2 con la hipercolesterolemia primaria sin xantomas tendinosos. Este mismo autor²¹⁹ observó en la población inglesa con hipercolesterolemia, excluida la hipercolesterolemia familiar, una prevalencia del alelo S2 del 34%, mientras que la presencia de este alelo en personas con niveles plasmáticos de colesterol dentro de la normalidad fue del 6,1%. Cuando los grupos con hiperlipemia IIA y IIB se dividieron según el polimorfismo de la apo C-III, sólo en los

sujetos con el tipo IIA los portadores del alelo S2 mostraron niveles más elevados de colesterol total.

Hayden et al.²²⁰ también han comunicado una asociación de este alelo menor S2 con hiperlipemia familiar combinada.

Algunos estudios relacionan la presencia del genotipo S2 con niveles plasmáticos reducidos de c-HDL. En el estudio de Russo et al.²¹⁶ demostró que los varones con el alelo S2 tienen una disminución de los niveles plasmáticos de c-HDL y c-HDL₂ y un aumento del número de partículas de LDL de menor tamaño, mientras que en las mujeres el alelo S2 se asoció a niveles más elevados de c-LDL y apo B, con un incremento de partículas LDL de tamaño intermedio. También en el estudio de Tas¹⁹⁸ se encontró una disminución de partículas HDL y un incremento de VLDL en los portadores del alelo S2.

En el estudio de Anderson et al.²²¹, realizado en población caucasiana, encontraron que aquellos sujetos con niveles de c-HDL por debajo del percentil 5 tenían un aumento de la frecuencia del alelo S2 comparado con aquellos cuyas concentraciones de c-HDL estaban por encima del percentil 95; a su vez, los pacientes con c-HDL bajo que presentaban el alelo menor tenían también cifras significativamente mayores de triglicéridos.

Por el contrario, la relación del polimorfismo *Sst-I* del gen de la apo C-III con el incremento de los niveles de colesterol plasmático no ha sido confirmada por otros estudios. En el estudio de Zaman et al.²²² realizado en Japón, no encontraron asociación entre este polimorfismo y los niveles plasmáticos de colesterol total, c-HDL o el cociente CT/c-HDL. Con una muestra de niños checos, Hubacek et al.²²³ seleccionaron, de los extremos de la curva de distribución de los niveles plasmáticos de colesterol total plasmático de una muestra de 2.000 niños, 82 individuos con niveles altos y 86 con niveles bajos, no encontrando diferencia significativa entre ambos grupos y el genotipo *Sst-I* de la apo C-III. Tampoco Chhabra et al.²⁰⁶, en población hindú, apreciaron relación entre el alelo S2 y los niveles de colesterol total, c-LDL, c-HDL y cociente LDL/HDL. Olivieri et al.²²⁴, en población italiana, coinciden en estos hallazgos, además de no encontrar asociación con los niveles de apo A-I y apo B.

Varios estudios han demostrado la influencia de este polimorfismo con los niveles plasmáticos de apoproteína C-III. Shoulders et al.¹⁸⁶ obtuvieron mayores cifras de apo C-III en sujetos con el alelo S2 independientemente del género, así como en pacientes con aterosclerosis coronaria²²⁴. El estudio de Paul-Hayase et al.¹²² sólo demostraron diferencias significativas en los niveles de apo C-III en los sujetos homocigotos para el alelo S2, no así en

los heterocigotos. En el estudio de Couillard et al.²²⁵ apreciaron niveles más elevados de apo C-III en sujetos S2, aunque sin alcanzar una significación estadística. Parece estar confirmado que esta mutación no produce cambios en la proporción de las isoformas de apo C-III¹⁹⁵.

a.d. Relación del polimorfismo *Sst-I*, factores de riesgo y enfermedad vascular.

Se disponen de una serie de estudios que analizan la posible asociación entre el polimorfismo genético de la apo C-III y los diferentes factores de riesgo.

Así en sujetos homocigotos E2 hiperinsulinémicos, el alelo S2 se asoció con un aumento del c-VLDL y con disminución del c-HDL, aspecto que no ocurre en el grupo con niveles plasmáticos de insulina dentro de la normalidad, según Sijbrands et al.²²⁶.

En el estudio de Couillard et al.²²⁴ hallaron una asociación entre el polimorfismo *Sst-I* e hipertrigliceridemia en un grupo de 122 varones con obesidad visceral. Además, los niveles elevados de triglicéridos en los sujetos S1S2 se asociaban con la presencia de partículas LDL pequeñas y densas, en comparación con los individuos S1S1. Por otro lado, no encontraron relación entre este polimorfismo y la respuesta al test de sobrecarga oral de glucosa en este grupo de pacientes.

Cuando se determinaron la relación entre el polimorfismo de la apo C-III y los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, como el estudio de EARSII²²⁷, comparando 407 varones sanos con antecedentes familiares de infarto de miocardio antes de los 55 años, con un grupo control de 415 individuos y después de una ingesta grasa, los portadores del alelo S2 tenían mayores niveles de triglicéridos con un aclaramiento disminuido de los mismos, pero tras ajustar los niveles de triglicéridos en ayunas, se perdía la significación estadística. Estos autores sugieren que el efecto del alelo S2 sobre los triglicéridos postprandiales es el resultado de su asociación con otro polimorfismo de la apo C-III estudiado en este trabajo, en concreto, la variante T-2854G.

Se apreció que la frecuencia del alelo S2 desciende en función de la edad en los sujetos no arterioscleróticos (15, 10 y 2% en sujetos con 48, 63 y 85 años respectivamente). Si este descenso es real, podría indicar que los sujetos S2, con el paso del tiempo, o bien pasan al grupo con arteriosclerosis, o bien fallecen¹⁹⁷.

Por ende, se ha realizado numerosos estudios de investigación para determinar la posible relación del polimorfismo C-III y la cardiopatía isquémica.

Ferns et al.²²⁸ encontraron en pacientes con infarto agudo de miocardio una frecuencia del 12% para el alelo S2, mientras que en sujetos sanos fue del 2% ($p < 0.02$); en otro estudio

apreciaron una frecuencia del alelo S2 del 21% en pacientes con cardiopatía isquémica frente al 4% en sujetos controles²²⁹.

En el estudio de Ordovás et al.²³⁰, con 202 pacientes con cardiopatía isquémica y 145 sujetos sanos, observaron una mayor frecuencia de cardiopatía isquémica en los portadores del alelo S2, aunque la diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa ($p = 0,06$).

En un estudio realizado sobre población italiana se demostró que el alelo S2 estaba presente en el 16% de los pacientes con cardiopatía isquémica prematura (antes de los 55 años) comparado con el 6% de los controles ($p = 0,02$), aunque esta asociación desaparece tras ajustar al hábito del tabaco. Por otro lado, estos mismos autores no encontraron significación estadística en el genotipo al comparar sujetos con enfermedad arterial periférica diagnosticada mediante eco-Doppler²³¹⁻²³².

Se determinó la relación entre el polimorfismo de la apo C-III y el metabolismo lipoproteico en pacientes con enfermedad cardiovascular comparados con un grupo control sin cardiopatía isquémica en el estudio de Wick et al.²³³, con una población de en 700 pacientes alemanes, demostrando que el grupo con enfermedad coronaria y genotipo S2 presentaban cifras significativamente elevadas de colesterol total cuando se comparó con el genotipo S1, no repitiéndose estos resultados en el grupo control.

En sujetos árabes con cardiopatía isquémica la frecuencia del alelo S2 fue del 25%, siendo en el grupo control del 11%, según el estudio de Tas et al.²³⁴. Entre los individuos con el alelo S2 que habían sufrido infarto agudo de miocardio existía una mayor proporción de fumadores y diabéticos, por lo que se postula que este alelo S2, asociado con otros factores de riesgo ambientales, favorecería la aparición de cardiopatía isquémica.

Por el contrario, otras publicaciones no consideran la presencia del polimorfismo C-III como factor de riesgo coronario.

No se apreció diferencias significativas en la frecuencia del alelo S2 en los sujetos hiperlipémicos ingleses con enfermedad arteriosclerótica prematura sintomática en comparación con hiperlipémicos sanos, según Shoulders et al.²¹⁹.

En el estudio ECTIM, en el que se comparó 614 pacientes varones con infarto agudo de miocardio con 764 controles, no se apreció diferencias en el metabolismo lipoproteico²³⁵. También en el estudio de Russo et al.²¹⁶ no hallan un incremento significativo en el riesgo de enfermedad coronaria con el alelo S2.

La serie de Olivieri et al.²²⁴, comparó 549 personas que presentaron aterosclerosis coronaria documentada por angiografía con 251 individuos con coronariografía normal, encontraron que el alelo S2 se asocia a mayores niveles de triglicéridos y de apo C-III, pero sin conferir un riesgo cardiovascular aumentado.

Similares resultados aparecieron en otros estudios realizados en población finlandesa²³⁶, austriaca²³⁷, japonesa²³⁸, francesa²³⁹, escocesa²¹⁰, en donde no se encontró asociación entre el alelo S2 y la cardiopatía isquémica.

Aunque existen numerosos estudios en el que apreciaron niveles elevados de triglicéridos en pacientes con enfermedad vascular con el alelo S2, en éstos no apreciaron relación entre la presencia de cardiopatía isquémica y el polimorfismo *Sst-I* cuando se compararon con el grupo control²³⁰.

Los resultados contradictorios de los estudios de asociación del polimorfismo *Sst-I* del gen de la apo C-III con los distintos parámetros metabólicos son probablemente consecuencia del diferente origen étnico de las poblaciones, de los criterios de selección de los individuos incluidos en el estudio, del tamaño muestral o de variaciones debido a variables tales como el género o factores ambientales.

b. Polimorfismo *Sst-I* y Diabetes tipo 2.

La presencia del alelo S2 se asocia a hiperlipemia, sobre todo hipertrigliceridemia y descenso del c-HDL, así como a un aumento de la probabilidad de cardiopatía isquémica, sobre todo en diabéticos, según el estudio de Tas²³⁴.

Es probable que el efecto del alelo S2 sea una sobreexpresión de la apo C-III, ya que se ha observado un aumento en las cifras de apo C-III en diabéticos tipo 2 con cardiopatía isquémica demostrada en relación con diabéticos sin cardiopatía²⁴⁰ y en diabéticos con macroangiopatía al compararlos con diabéticos sin macroangiopatía²⁴¹.

En los pacientes diabéticos también se ha apreciado la asociación entre el genotipo S1S2 y niveles elevados de triglicéridos, como lo demuestran los resultados del estudio de Rigoli et al.²⁴² en una población de diabéticos tipo 2 italianos que, además, presentaron niveles elevados de colesterol total y de apo B. En la serie de Marcais et al.²⁴³, la frecuencia del alelo S2 en el grupo de diabéticos tipo 2 con hipertrigliceridemia fue del 50%, comparado con el 15,5% del grupo sin dislipemia.

Por lo contrario existen estudios que no apreciaron relación entre el polimorfismo genético de la apo C-III y la alteración del metabolismo lipoproteico en los diabéticos tipo 2.

En la serie de Gutiérrez et al.²⁴⁴, se realizó un control a 53 pacientes diabéticos tipo 2 con menos de 5 años de evolución y en tratamiento sólo con dieta frente a un grupo control de 86 personas sanas, no apreciando diferencias significativas en la distribución genotípica o alélica entre ambos grupos, así como tampoco se advirtió ninguna diferencia entre los parámetros metabólicos estudiados, entre ellos los niveles plasmáticos de triglicéridos.

Este polimorfismo genético de la apo C-III parece estar asociado con mutaciones en la zona promotora del gen que responde a la insulina, de tal forma que produce una pérdida de la capacidad reguladora de insulina, no inhibiendo a la apo CIII y, en consecuencia, no se libera LPL y aumenta los niveles de triglicéridos. Por tanto el alelo S2 puede ser un determinante de la resistencia periférica a la insulina, que, entre otras consecuencias, es el responsable del incremento de los niveles plasmáticos de triglicéridos²⁴⁵.

La regulación a la baja inducida por la insulina desaparece en presencia de las mutaciones C⁴⁸²-T y T⁴⁵⁵-C²⁴⁶.

Algunos estudios demostraron la relación entre la hiperinsulinemia, proceso fundamental en el desarrollo del síndrome metabólico, y el polimorfismo de la apo C-III. Así, por ejemplo, la serie de Sijbrands et al.²²⁶, en una población de homocigotos del alelo 2 del gen de la apo E, demostraron que el alelo S2 se relaciona con un incremento de triglicéridos transportados por la VLDL en el subgrupo con hiperinsulinemia, pero no en el subgrupo con los niveles plasmáticos de insulina normales.

Recientemente en un estudio transversal, Espino et al.²¹⁷ demostraron que los pacientes con el genotipo S1S2 e hipertensión arterial esencial tenían los niveles plasmáticos de glucosa, insulina e índice de Homa más elevados, relacionado con una mayor resistencia a la insulina que aquellos sujetos con el genotipo S1S1.

En el estudio de Tas²⁴⁷, realizado en diabéticos tipo 2, se evidenció una mayor prevalencia de enfermedad coronaria en los portadores del alelo S2 en comparación con los S1, aunque los primeros mostraban una edad más avanzada y presentaban más años de evolución de la diabetes. Además, el alelo S2 se asoció a cifras superiores de tensión arterial sistólica, mostrándose que el genotipo, las cifras de c-HDL y el índice de masa corporal son predictores independientes de las cifras de tensión arterial. Aunque no se determinaron los niveles de insulinemia, las cifras de HbA_{1C} fueron inferiores en los sujetos S2.

c. Otros polimorfismos de la apo C-III.

Además del polimorfismo *Sst-I* mencionado anteriormente, existen otras variantes genéticas de la apo C-III, menos frecuentes, que se resumen en la *tabla 36*.

Tabla 36: Otros polimorfismos genéticos de la apoC-III o del cluster A-I/C-III/A-IV.

Otras variantes	Modificación	Lípidos	Observaciones
<i>Apo C-III variante no glicada (Thr74Ala)</i>	Sust A G 74	No altera	Asintomático
<i>Apo C-III (Lys58Glu)</i>	Sust A G 58	↑ tamaño HDL	
<i>Apo C-III (Gln38Lys)</i>	Sust A C 38	↑ TG	↑ apo CIII 34%
<i>Apo C-III (Ala23Thr)</i>	Sust G A 3	↓ TG	
<i>Delección completa cluster A-I/C-III/A-IV</i>		↓↓ HDL y apo A1	CI prematura
<i>Traslocación genes apo C-III y A-I</i>	Traslocación	↓↓ TG y ↓↓↓ c-HDL	
<i>Variante C-482T y T-455 en el IRE</i>		↑ TG	Resis insulina
<i>Variante C1100T</i>	Transición	↑ TG, VLDL, apo Ai	
<i>Polimorfismo Pvu-II</i>	V1 / V2		Endonucleasa
<i>Single nucleotide polymorphsm</i>			
<i>Asociación por desequilibrio con otros</i>	- S2M2	No altera ↑ TG ó ↑ CT	<i>Xba-I (apoA-IV)</i> <i>Msp-I (apo A-I)</i>

1. Apolipoproteína C-III variante no glicada (Thr74Ala). Esta mutación fue demostrada por Maeda et al.²⁴⁸, la cual no daba lugar a síntomas clínicos ni alteraba el perfil lipídico en los sujetos afectados.

2. Apolipoproteína C-III (Lys58Glu)²⁴⁹.

3. Apolipoproteína C-III (Gln38Lys)²⁵⁰.

4. Apolipoproteína C-III (Ala23Thr). La mutación modifica el carácter anfipático de la hélice N-terminal y, por lo tanto, altera los mecanismos de unión a lípidos de la apoproteína.

5. Delección completa del cluster genético A-I/C-III/A-IV²⁵¹.

6. Traslocación de los genes de apo C-III y A-I¹²³, en el que una región del gen de la apo C-III sufre un proceso de traslocación a una zona del gen de la apo A-I.

7. Variantes C-482T y T-455C en el elemento de respuesta insulínica. En la zona promotora del gen de la apo CIII existe una secuencia sensible a la insulina, denominada “elemento de respuesta insulínica” o IRE (“*insulin response element*”), localizado en posición de 490 a 449²⁵². Se sabe que la insulina regula a la baja la expresión genética de la apo C-III, por lo que la presencia de esta variante parece anular esta modulación y, por ende, contribuye al incremento de la hipertrigliceridemia^{201,246,254-257} y con mayores concentraciones de glucosa e insulina tras sobrecarga oral de glucosa²²⁷.

8. Variante C-1100T, que consiste en la transición del codón 14 en el tercer exón del gen de la apo C-III, que no altera la secuencia de aminoácidos de la apoproteína y que ha sido estudiada en pacientes con hiperlipemia familiar combinada.

9. Polimorfismo *Pvu-I*, mutación puntual detectada por la endonucleasa *Pvu-II*¹²², localizado en el extremo 5'.

10. *Single nucleotide polymorphism* (SNP) son mutaciones en el cluster AI/CIII/AIV, debido a cambios en un solo nucleótido, sin detectar en algunos de ellos ningún papel funcional.

10.1. En la zona promotora del gen de la apo C-III se han estudiado las variantes A-1180C, G-944A, G-935A, C-641A, G-630A y T-625 delección, no hallándose ninguna asociación significativa con alteraciones lipídicas^{199,258}.

10.2. En el exón 4 del gen de la apo C-III, Masana et al.²⁵⁹ apreció relación entre la variante C3175G con niveles plasmáticos más elevados de triglicéridos en pacientes con enfermedad coronaria.

10.3. En la región entre los genes de la apo A-I y apo C-III, Groenendijk et al.²⁶⁰ relacionó los alelos menores de cuatro polimorfismos (T3213C, A3235C, T3287C, A5132C) con niveles plasmáticos elevados de colesterol y triglicéridos.

11. Asociación por desequilibrio entre el polimorfismo *Sst-I* de la apo C-III con otros polimorfismos del complejo A-I/C-III/A-IV²⁶¹:

11.1. Polimorfismo *Xba-I* del gen de la apo A-IV^{122,230}.

11.2. Polimorfismo *Msp-I* de la apo A-I^{230,260}.

11.3. Polimorfismos *Msp-I* y *Xmn-I* del gen de la apo A-I²⁶²⁻²⁶³.

11.4. Polimorfismo *Pst-I* del gen de la apo A-I²³³.

En resumen, dentro del cluster A-I/C-III/A-IV, el polimorfismo *Sst-I* en la región 3' no traducida del gen de la apo C-III es la variante asociada de manera más consistente con el incremento de triglicéridos y el riesgo de enfermedad coronaria²⁶⁴. Hasta la fecha los mecanismos que subyacen bajo este efecto no se han identificado y los haplotipos y variantes anteriormente comentadas no explican completamente el efecto del polimorfismo *Sst-I*.

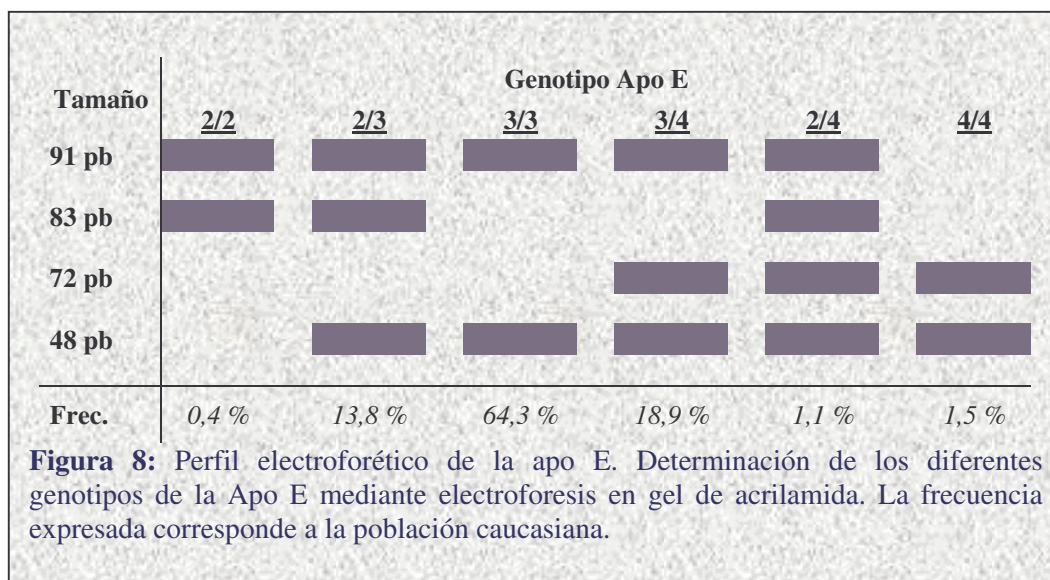
5.2.2. Polimorfismo del gen de la apo E.

El locus del gen de la apo E se halla en el brazo largo del cromosoma 19.

Las variaciones genéticas originan tres alelos codominantes en la población, que se denominan E2, E3 y E4. Las isoformas difieren en los aminoácidos de los residuos 112 y 158: la E2 posee cisteína en ambos, la E4 arginina en ambos y la E3 cisteína en el 158 y arginina en el 112²⁶⁵. Muestran diferencias en su carga neta y también en cuanto a la afinidad por los receptores celulares.

De la combinación de los tres alelos se generan seis posibles genotipos: E2/E2, E2/E3, E3/E3, E2/E4, E3/E4 y E4/E4.

La prevalencia de los distintos alelos presenta variaciones según el área geográfica. Así, es conocido que la frecuencia del alelo E4 es mayor en EE.UU. y norte de Europa, y menor en Japón y en los países del sur de Europa. En España, la frecuencia de los alelos E2, E3 y E4 se sitúan aproximadamente en un 5 %, 85 % y 10 % respectivamente²⁶⁶⁻²⁷⁰. La determinación del genotipo de la apo E está basada en la diferente carga eléctrica de las isoformas (la E4 es la más positiva y la E2 la más negativa). El método de elección es determinar directamente el genotipo mediante la amplificación de un fragmento del gen de la apo E, cortarlo gracias a un enzima de restricción específico y separarlo por medio de electroforesis en un gel de poliacrilamida o agarosa²⁷¹. El perfil electroforético se representa en la *Figura 8*²⁷².



La determinación del polimorfismo de la apo E ha permitido comprobar que existe una asociación entre los diferentes genotipos y las concentraciones de lípidos plasmáticos, así como con el riesgo de cardiopatía isquémica²⁷³.

a. Relación polimorfismo de la apo E y lípidos plasmáticos.

Los diversos estudios de población que existen han demostrado como los niveles plasmáticos de colesterol total, c-LDL y apo B son mayores en los sujetos portadores del alelo E4, intermedios en aquellos portadores del alelo E3, e inferiores en los que poseen el alelo E2.

Los niveles de triglicéridos son más altos en los portadores de la isoforma E2 o E4 que en los sujetos E3/E3, así como que los niveles de c-HDL son inferiores en el genotipo E4/E3 que el E3/E3²⁷⁴.

Esto es debido a que la isoforma E2 tiene una escasa afinidad por el receptor de las LDL, disminuyendo la captación hepática de quilomicrones y VLDL, provocando una disminución del colesterol intracelular. El hepatocito responde expresando un mayor número de receptores de las LDL, aumentando de esta manera su aclaramiento del plasma. Además, parece que la isoforma E2 disminuye la conversión de VLDL en LDL, lo cual justifica el aumento de triglicéridos y la disminución de colesterol total. Por el contrario, la isoforma E4 se une a los receptores, pero con una mayor afinidad por las VLDL y quilomicrones, dando lugar a una mayor captación hepática de dichas lipoproteínas. Como resultado aumenta el colesterol intracelular, disminuye la expresión de los receptores de las LDL, y se reduce el aclaramiento plasmático de las mismas.

Estudios recientes sugieren que las variaciones genéticas de la apo E son responsables del 1% al 14%²⁶⁵ de la variabilidad en los niveles plasmáticos de c-LDL en la población general. Esta relación entre los niveles plasmáticos de LDL y el polimorfismo de la apo E está condicionada por varios factores. Así, la asociación de la isoforma E4 con niveles elevados de colesterol es mayor en mujeres que en hombres, en menores de 55 años, en poblaciones que consumen dietas ricas en grasa saturada y colesterol²⁷⁵, y no existe tal asociación en poblaciones como los turcos. Así, el estudio realizado por Srinivasan et al.²⁷⁶ demostró que los sujetos que eran portadores del alelo E2 presentaban niveles más bajos de c-LDL y mayores de c-HDL que los portadores del alelo E4.

Estos datos sugieren que los mayores niveles plasmáticos de c-LDL observados en los sujetos portadores de la isoforma E4 se manifiestan principalmente en presencia de una dieta aterógena, y que la respuesta a la grasa saturada y al colesterol de la dieta puede ser diferente entre los sujetos con distinto genotipo de apo E²⁷⁷⁻²⁸¹.

b. Asociación entre polimorfismo de la apo E y enfermedad cardiovascular.

Debido a la influencia del polimorfismo genético de la apo E sobre los niveles plasmáticos de los lípidos, se pensó que tal vez pudiera jugar un importante papel determinando la susceptibilidad a la aterosclerosis²⁸².

La frecuencia del alelo E4 es elevada en los países donde existe una alta prevalencia de cardiopatía isquémica²⁷³, como son EE.UU. y norte de Europa. En el *Framingham Offspring Study*, se observó que aproximadamente un 15% de la prevalencia de cardiopatía isquémica era atribuible al alelo E4.

Existen numerosos estudios, la mayoría de ellos con un diseño caso-control, en los que los pacientes con cardiopatía isquémica mostraron una mayor frecuencia del alelo E4 que los controles²⁸³⁻²⁸⁶, al igual que en pacientes con accidentes vasculocerebral de origen isquémico.

Así pues existen suficientes datos para pensar que existe una relación entre los diferentes genotipos de la apo E y el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, y que no sólo está mediada por las variaciones producidas en el perfil lipoproteico, por lo que debe haber otras influencias sobre factores metabólicos, hemostáticos u otros factores de riesgo vascular que medie dicho efecto.

c. Asociación entre polimorfismo de la apo E y diabetes tipo 2.

En la diabetes tipo 2 existe una asociación entre el alelo E4 y la hipercolesterolemia, así como una relación entre niveles elevados de triglicéridos y VLDL y el alelo E2²⁸⁷.

5.2.3. Polimorfismo del gen de la Lipoprotein lipasa

El gen que codifica a la lipoprotein lipasa (LPL) se encuentra en el brazo corto del cromosoma 8.

Las mutaciones en el gen de la LPL producen una deficiencia funcional del enzima y, en consecuencia, una hipertrigliceridemia severa, incremento de quilomicrones y de VLDL en plasma.

Se han descritos unas 50 variaciones del gen LPL relacionadas con la hiperlipemia, pero de éstas sólo 4 se asocian con cardiopatía isquémica²⁸⁸.

1. Polimorfismos D9N y N291S, que ocurre en el 2 – 5 % de la población general, asociándose a un descenso de un 30% de la actividad LPL post-heparina y con concentraciones elevadas de TG y disminuidas de c-HDL.

2. Polimorfismo H+H+, localizado en el intrón 8 del gen e identificado por el enzima de restricción *HindIII*. Su presencia se relaciona con hipertrigliceridemia y descenso del c-HDL junto a un incremento del c-LDL y apo B. Aquellas personas que presentan el alelo raro (H+) tienen un riesgo superior de presentar infarto agudo de miocardio²⁸⁹⁻²⁹¹.

En la diabetes tipo 2 con cardiopatía isquémica se ha encontrado una mayor frecuencia de homocigotos H+H+²⁹².

3. En el polimorfismo S447X se aprecia un cambio de citosina por guanina, lo que condiciona el cambio de un codón que codifica serina (TCA) en un codón terminal (TGA). Con una frecuencia del 20% en la población general (es superior en los países del sur de Europa), se relaciona con niveles plasmáticos disminuidos de CT y TG, así como cifras elevadas de c-HDL.

5.2.4. Polimorfismo receptores adrenérgicos: receptor β_3 -adrenérgico.

Los receptores adrenérgicos son proteínas sensibles a las catecolaminas, que estimulan la lipólisis en la grasa visceral. Se conocen dos tipos de receptores, β_2 y β_3 adrenérgico, con la hipótesis de ser los genes candidatos para explicar la predisposición de formas comunes de la obesidad humana, sobre todo los depósitos de grasa abdominal.

El polimorfismo del receptor β_3 -adrenérgico es resultado de un cambio de triptófano por arginina en la posición 64 (Trp64Arg), que se relaciona con la resistencia a la insulina de la diabetes tipo 2 en algunos grupos estudiados (finlandeses, franceses), así como con el mayor índice de masa corporal, siendo mayor en caso de homocigotos (AA) que en caso de heterocigotos (TA)²⁹³.

El genotipo AA se ha asociado con alteraciones de la función lipolítica, una menor tasa metabólica basal y una tendencia a una mayor ganancia de peso en individuos obesos.

5.3. Polimorfismo genético, simvastatina y diabetes tipo 2.

En la actualidad no existen estudios en el que se determinen la relación entre el polimorfismo genético y simvastatina en la dislipemia diabética.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La enfermedad vascular en la diabetes tipo 2 constituye la principal causa de morbi-mortalidad prematura, ya sea como consecuencia de la diabetes como factor de riesgo cardiovascular (FRCV) o asociado a otros FRCV, siendo el tabaco, la hipertensión arterial y la dislipemia los más importantes.

Los avances en el conocimiento de la estructura y del metabolismo de las lipoproteínas, así como la eficacia del tratamiento de la dislipemia en la población general, se deben aplicar a los pacientes con diabetes tipo 2.

La alteración de la hemostasia de la glucosa frecuentemente es la punta del iceberg de un grupo de factores de riesgo cardiovascular como obesidad, hipertensión arterial y dislipemia (síndrome metabólico). Nuestra hipótesis fundamental es que si el grado de control metabólico de la glucemia y de otras variables del síndrome metabólico en los pacientes con diabetes tipo 2 puede inferir de forma decisiva sobre el riesgo de lesión arterial en forma de complicaciones crónicas microvasculares y macrovasculares. Por dichos motivos el control metabólico del paciente diabético no debe restringirse sólo a normalizar los valores de la glucemia sino que debe contemplar estrategias para la identificación y la modulación de otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial y la dislipemia.

Ante estas premisas uno de los planteamientos que nos realizamos fue valorar cuál es el grado de control del metabolismo hidrocarbonado y lipoproteico de un grupo de pacientes con diabetes tipo 2 asistido en la consulta médica.

La American Diabetes Association¹³² recomienda realizar estudios de intervención terapéuticas en pacientes diabéticos para valorar la reducción del riesgo cardiovascular, así como la influencia de dicha intervención sobre la incidencia de macroangiopatía y microangiopatía diabética. Actualmente son escasos los estudios publicados de intervención terapéutica sobre el metabolismo lipídico en pacientes diabéticos tipo 2 con hipercolesterolemia y su repercusión sobre los factores de riesgo cardiovasculares^{102,178}. Por tanto, otro de nuestros objetivos fue valorar la respuesta terapéutica a simvastatina sobre el metabolismo lipoproteico en los pacientes diabéticos tipo 2 con dislipemia.

Finalmente, existe una asociación entre las variaciones genéticas en el locus de la apolipoproteína C-III y el cambio en el perfil lipídico, de tal forma que los individuos portadores del alelo S2 presentan niveles más elevados de triglicéridos que los portadores del alelo S1, así como una mayor gravedad de la arteriosclerosis²³⁴. En los pacientes diabéticos tipo 2 se produce un incremento de los lípidos y lipoproteínas plasmáticas, fundamentalmente de los triglicéridos y VLDL. A la vista de estos hechos nuestro último objetivo fundamental

fue determinar si en nuestra población de diabéticos tipo 2, el aumento de triglicéridos, colesterol y c-LDL está modulado por la base genética del individuo, en concreto según las variaciones dentro del locus genético de la apolipoproteína C-III²⁴⁰⁻²⁴¹.

Frecuentemente, la variabilidad individual en la respuesta al tratamiento farmacológico hipolipemiente depende en gran parte de un fuerte componente genético (farmacogenómica). Por tanto, es probable que grupos de población puedan ser definidos por los mismos marcadores genéticos responsables, al menos en parte, de los niveles y composición alteradas de las lipoproteínas y apoproteínas que presentan las personas con diabetes tipo 2.

Por todo ello, los objetivos principales de nuestro trabajo de investigación fueron:

1. Evaluar el grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos tipo 2 con dislipemia después de 6 meses de seguimiento.

2. Estudiar la respuesta terapéutica con simvastatina sobre los niveles plasmáticos de lípidos y lipoproteínas en pacientes diabéticos tipo 2 con dislipemia después de 6 meses de seguimiento.

3. Determinar la frecuencia y la influencia del polimorfismo de la apolipoproteína C-III sobre el control metabólico en diabéticos tipo 2 con dislipemia.

4. Valorar la respuesta al tratamiento hipolipemiente según el polimorfismo de la apolipoproteína C-III.

Los objetivos secundarios de nuestro trabajo de investigación fueron:

1. Determinar la relación entre los datos antropométricos y el riesgo vascular de los sujetos con diabetes tipo 2 con dislipemia.

2. Valorar la relación entre la presión arterial con los cambios posturales en diabéticos tipo 2 con dislipemia.

3. Examinar la fuerza de asociación existente entre las variaciones genéticas en el locus de la apolipoproteína C-III y los diferentes factores de riesgos cardiovasculares, así como las posibles interacciones entre los factores de riesgos cardiovasculares, polimorfismo genético y metabolismo hidrocarbonado y lipídico tanto en pacientes con diabetes tipo 2 que han desarrollado o no microangiopatía o macroangiopatía diabética.

4. Determinar la respuesta del metabolismo lipoproteico e hidrocarbonado en los pacientes que presentan el haplotipo más frecuente en la población general en cuanto al polimorfismo genético de la glucógeno sintetasa, receptor β_3 -adrenérgico y apolipoproteína E (Trp64-Trp64, A1A1, E3/E3, respectivamente) ya que existen diversos estudios sobre el

metabolismo hidrocarbonado que han demostrado que el polimorfismo genético de la glucógeno sintetasa (Genotipo Trp64/Arg64 y Arg64/Arg64) y del receptor β_3 -adrenérgico (genotipo A1A2 y A2A2)²⁹³ producen resistencia a la insulina, lo que condiciona alteraciones en el metabolismo lipídico y de esta forma eliminar la interferencia que dichas variaciones inducen sobre el metabolismo lipoproteico.

***SUJETOS, MATERIAL Y
MÉTODOS***

1. Sujetos.

El trabajo de investigación se realizó en pacientes diabéticos tipo 2 que presentaban hipercolesterolemia del Área Sanitaria de Osuna (Sevilla), que, según el censo de población de 2.001, es de aproximadamente 140.000 habitantes. Con una economía basada en la agricultura y la industria agroalimentaria, la comarca de Osuna está situada en la Sierra Sur de Sevilla.

Los pacientes incluidos en el estudio se dividieron en dos grandes grupos:

1. Sin macroangiopatía diabética (sMD).
2. Con macroangiopatía diabética (cMD). Se entiende por macroangiopatía diabética como aquella patología vascular crónica que se produce en las arterias de mediano y gran calibre secundario a la diabetes, es decir, cardiopatía isquémica (CI), enfermedad vasculocerebral (EVC) y/o enfermedad vascular periférica (EVP):

La captación de los pacientes se llevó a cabo por los Especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria de los diferentes Centros de Salud y los Especialistas en Medicina Interna pertenecientes al Servicio de Medicina Interna del Hospital de la Merced del Área Sanitaria de Osuna, los cuales aportaron los datos de identificación e historia clínica de los pacientes.

1.1. Criterios de inclusión.

1. Pacientes diabéticos tipo 2 de ambos géneros con un colesterol total superior a 200 mg/dL o cifras de c-LDL superior a 130 mg/dL en el caso que no presente macroangiopatía y superior a 100 mg/dL en aquellos con macroangiopatía diabética.

2. No haber presentado ningún episodio agudo de enfermedad vascular en los seis meses anteriores al inicio del estudio.

3. Edad comprendida entre los 40 y 80 años.

1.2. Criterios de exclusión.

1. Individuos con enfermedad severa o incapacidad física o mental que imposibilite la asistencia a la consulta y/o seguimiento posterior.
2. Hiperlipemias secundarias a patología tiroidea, hepática, renal o hematológica.
3. Hipertrigliceridemias moderadas y/o graves (triglicéridos superior a 400 mg/dL).
4. Niveles plasmáticos de aminotransferasas 2 veces por encima de lo normal y/o niveles plasmáticos de creatinfosfokinasa superior a 10 veces su valor normal.
5. Reacciones adversas a estatinas.
6. No acepten y/o no firmen el consentimiento informado.

2. Material.

El material técnico que se empleó para la realización del estudio fue:

- + Agitador de tubos:
 - Selecta[®], modelo Movil-tub, número de serie 311789.
 - Vortex. Heidolph[®], modelo REAX 2000, número de serie 101-8965491.
- + Aguja Microlance[®] para la extracción de sangre.
- + Autoanalizador BM. Hitachi[®], modelo 717.
- + Autoclave. Selecta[®], modelo Mediclave, número de serie 0360805.
- + Balanza de precisión Gilbertim[®], modelo Europe 1000, número de serie 79660 y modelo Europe 60, número de serie 79661.
- + Balanza y tallímetro de precisión modelo Año Savol S.L. [®], número de serie 84.654.
- + Baño Wasserman. Selecta[®], modelo Multiplaces, número de serie 311789.
- + Cámara digital para diapositivas. Polaroid[®], modelo Digital Palette CI 5000S.
- + Centrifugadora. Eppendorf[®], modelo 5415 C, número de serie 72288 y modelo 5416, número de serie 01330.
- + Centrifugadora refrigerada. Heraeus instruments[®], modelo Megafuge 1.0R, número de serie 37520.
- + Cinta métrica.
- + Congelador a – 40° C. Rabider[®], número de serie 2911-151704543.
- + Congelador a – 80° C. Heraeus[®], número de serie 77710800.
- + Cubeta de electroforesis. Biorad[®], modelo Wide Minisub Cell GT.
- + Cubeta de electroforesis vertical. Biorad[®], modelo Protean/X/Cell.
- + Destilador de agua. Pobel[®], número de serie 2470.
- + Escáner. Hewlett Packard[®], modelo Scanjet 5100C.
- + Esfigmomanómetro automático. Omron[®], modelo HEM 705 CP, número de serie 80200494.
- + Esfigmomanómetro de precisión de mercurio.
- + Espectrofotómetro. Beckman[®], modelo DU-640.
- + Frigorífico. Superser[®].
- + Fotocopiadora. Canon[®], modelo FC 230.
- + Impresora. Hewlett Packard[®], modelo Deskjet 940C.

- + Juego de pipetas automáticas:
 - Biohit[®], modelos 50, 200 y 1000 µl.
 - Eppendorf[®], modelos 2, 5, 10, 20, 100, 200 y 1000 µl para biología molecular.
 - Labsystem[®], modelos 10, 100 y 1000 µl.
- + Lámpara ultravioleta. Spectra[®], número de serie 964740.
- + Lipocalibrador. Holtain[®].
- + Máquina de hielo. Sagi[®].
- + Microondas. Ignis[®], modelo AKL-530.
- + Oscilómetro. Riester[®], modelo oscillomat, número de serie 0607/88065.
- + Ordenador personal:
 - AMD[®] K6 2, 400 MHz.
 - IntelInside Celeron[®].
- + PCR (Polymererase Chain Reaction) Techne[®], modelo Genius, número de serie 77787-9.
- + pH-metro. Crison[®], modelo Micro PH 2001, número de serie 6111.
- + Picador de hielo. Difri[®].
- + Programas informáticos:
 - SPSS 11.0.
 - Microsoft Word 2.000 Pro.
 - Microsoft Access 2.000 Pro
- + Rotor ultracentrífuga. Beckman[®], modelo SW60 y modelo NVT 65.2.
- + Ultracentrífuga. Beckman[®], modelo LE 80K, serie COL 99B04.

3. Métodos.

3.1. Diseño del estudio.

Estudio cuasiexperimental de intervención terapéutica con simvastatina, longitudinal y prospectivo, realizado sobre una población de diabéticos tipo 2 con hipercolesterolemia seguidos durante 6 meses, con un periodo antes (basal) y después (final), elegidos al azar de las consultas de Medicina de Familia y de Medicina Interna del Área Sanitaria de Osuna, divididos, de forma no aleatoria, en dos grupos: sin macroangiopatía (sMD) y con macroangiopatía (cMD) diabética.

3.2. Tamaño muestral.

El cálculo del tamaño muestral se realizó siguiendo los resultados de los estudios publicados en la literatura actual. Las desviaciones estándar de las principales variables son: para el colesterol total de 41 mg/dl, para el c-LDL de 29 mg/dl y para los triglicéridos de 46 mg/dl. Tras la aplicación de un programa estadístico de cálculo del tamaño muestral es necesario al menos un total de 32 sujetos por grupo estudiado para obtener significación estadística. Como la frecuencia de los distintos polimorfismos en el gen de la apolipoproteína C-III en la población caucasiana es del 15-20% de la población, necesitaríamos 200 pacientes para tener la certeza de que los resultados van a ser significativos.

3.3. Entrevista clínica.

3.3.1. Anamnesis.

A cada persona que participa en el estudio se le realizó una historia clínica completa, recogiendo datos de filiación, nivel de estudios, antecedentes familiares (fundamentalmente cardiovasculares), hábitos tóxicos (tabaco, alcohol, otras drogas, exposición a agentes patógenos, etc.), antecedentes personales, actividad física, presión arterial, medidas

antropométricas. Se hizo hincapié en la recogida de factores de riesgo cardiovascular (tanto en los no modificables como en los modificables).

En el caso de pacientes con algún factor de riesgo diagnosticado previamente, éste se aceptó ante la existencia de un informe médico o en su ausencia si sigue un tratamiento farmacológico específico.

Se consideró exposición a un determinado factor de riesgo cardiovascular si constaba en la historia clínica:

1. Diabetes cuando las cifras de glucemia en ayunas de 12 o más horas fueran superiores a 126 mg/dL al menos en 2 determinaciones, o si tras sobrecarga oral de glucosa a las 2 horas fuera superior a 200 mg/dL.

2. Hiperlipemia, si la presencia de valores repetidos de colesterol total fuera igual o superior a 200 mg/dL o de triglicéridos igual o superior a 150 mg/dL, en un mínimo de dos ocasiones separadas por no más de 8 semanas.

3. Hipertensión arterial, si la presión arterial sistólica y/o diastólica fuera igual o superior a 130/80 mmHg en más de dos ocasiones, separada un mínimo de 15 días y según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión, Sociedad Europea de Cardiología⁵⁹ y el 7º Informe del Joint National Comitee para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión (JNC-VII)⁶⁰.

4. Sobrepeso si el índice de masa corporal (kg/m^2) estaba en valores comprendidos entre 27 y 29 y obesidad si era mayor o igual a 30.

5. Fumador, si fumaba un cigarrillo o más diariamente.

6. Sedentario, si al menos no caminara 30 minutos tres días a la semana.

7. Antecedentes familiares, de primer y segundo grado, de eventos cardiovasculares, cuando éstos lo hayan presentado antes de los 55 años en hombres y de los 65 en mujeres.

Se elaboró una encuesta dietética semicuantitativa sobre el consumo de los alimentos (*anexo 3*).

3.3.2. Exploración física.

a. Datos antropométricos.

a.a. Peso, talla e índice de masa corporal.

Para la determinación del peso y la talla se utilizó una balanza de precisión y un tallímetro, quitándose los zapatos, prendas de abrigo y objetos metálicos, con un intervalo no

superior a 100 mg y a 1 cm respectivamente. La talla se determinó con la cabeza alineada siguiendo la línea trago comisural y en las mismas condiciones que en la pesada.

Para el cálculo del IMC se utilizó la fórmula [peso (Kg) /talla² (m²)] (Tabla 16)

a.b. Circunferencia cintura, cadera e índice cintura / cadera.

La determinación de la circunferencia de la cintura, cadera e índice cintura / cadera se realizó mediante cinta métrica.

1. Circunferencia de la cintura: medida en la línea media entre el margen costal inferior y la espina ilíaca anterosuperior en bipedestación, expresada en cm.

2. Circunferencia de la cadera: la mayor circunferencia sobre las nalgas al nivel de los trocánteres mayores en bipedestación, expresada en cm.

3. Índice cintura / cadera: se obtuvo del cociente entre las medidas de la circunferencia de la cintura y la cadera.

a.c. Pliegues tricicipitales.

Se determinaron el pliegue tricicipital mediante un lipocalibrador de precisión o caliper. Para ello se colocó al paciente sentado y se midieron la porción de la región tricicipital a nivel medio del brazo en su cara posterior, que presenta mayor cantidad de tejido graso, mediante manipulación manual, en dos ocasiones con una diferencia de 5 minutos. Los valores fueron expresados en cm.

b. Presión arterial.

Se determinó la presión arterial mediante el esfigmomanómetro automático siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión, Sociedad Europea de Cardiología⁵⁹ y el 7º Informe del Joint National Comitee (JNC-VII) para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión (JNC)⁶⁰. Es decir, tras 5-10 minutos de reposo, en habitación tranquila, sentado con los pies apoyados en el suelo, no habiendo realizado ninguna actividad física, comer, fumar o tomar cafeína al menos una hora antes de realizar la exploración, con un manguito de 48 × 14,5 cm para no obesos (perímetro braquial entre 22 y 32 cm) y de 60 × 17 cm para obesos (perímetro braquial entre 32 y 42 cm).

Primero se midió la presión arterial en sedestación en ambos brazos, y, al cabo de 5 minutos de decúbito supino, se realizó la determinación en dicha posición. Los valores están expresados en mm de mercurio (mmHg).

3.4.1. Primera fase: captación, inclusión y seguimiento.

Los primeros doce meses se utilizó para la captación, inclusión y/o exclusión de los pacientes.

Se le realizó un periodo de lavado durante un mes a aquellos pacientes que antes de su inclusión en el estudio estuvieran tomando hipolipemiantes o fármacos que modulen la respuesta lipídica.

3.4.2. Segunda fase: intervención.

Una vez que el paciente era incluido en el estudio se les realizaron tres visitas en las consultas externas del Hospital de la Merced durante 6 meses: control basal, a los tres meses y a los seis meses.

1. Control inicial o basal (C0): en este periodo a todos los pacientes se les realizó una historia clínica y exploración física detallada, haciendo hincapié en la determinación de las variables antropométricas, presión arterial (en sedestación y en decúbito), y oscilometría. Se extrajo muestra sanguínea y se recogió orina de 24 horas, así como se implantó una serie de medidas dietético-terapéuticas, entre ellas el tratamiento en estudio (simvastatina a la dosis de 20 mg/día).

2. Primer control terapéutico (C1) a los tres meses del inicio del estudio, en el que se valoró el grado de control de los factores de riesgo cardiovascular previstos en el estudio por medio de la historia clínica y de la exploración física, así como los efectos adversos al tratamiento instaurado; se realizó las mediciones antropométricas, control de la presión arterial y determinaciones analíticas sanguíneas y urinarias. Se duplicó la dosis simvastatina (40 mg/día) a aquellos pacientes en los que no se consiguió los objetivos terapéuticos.

3. Control terapéutico final (C2) a los seis meses del inicio del estudio, se valoró las manifestaciones de los factores de riesgo cardiovascular con la historia clínica y exploración física, control de las variables antropométricas, presión arterial, oscilometría, así como las diferentes determinaciones bioquímicas sanguíneas, hemograma, fórmula leucocitaria, bioquímica de orina de 24 h.

3.4.3. Tercera fase: estudio genético y análisis estadístico.

En los 12 meses restantes se realizó el estudio genético y el análisis estadístico.

3.5. Plan de actuación.

3.5.1. Criterios de tratamiento.

Se siguió los objetivos terapéuticos que propusieron la Sociedad Europea de Arteriosclerosis⁵⁹ y la Asociación Americana de Diabetes¹³² como se muestra en la *tabla 37*.

Tabla 37: *Objetivos terapéuticos.*

	<i>Unidades</i>	<i>sMD</i>	<i>cMD</i>
<i>Triglicéridos</i>	<i>mg/dL</i>	< 200	< 150
<i>c-LDL</i>	<i>mg/dL</i>	< 130	< 100
<i>c-HDL</i>	<i>mg/dL</i>	> 40	
<i>Glu en ayunas</i>	<i>mg/dL</i>	< 140	
<i>HbA_{1c}</i>	%	< 7%	
<i>PAS</i>	<i>mmHg</i>	< 130	
<i>PAD</i>	<i>mmHg</i>	< 85	
<i>Tabaco</i>		no	
<i>Sedentarismo</i>		no	

Todas las modificaciones terapéuticas que se realizaron, tanto del metabolismo hidrocarbonado, lipídico, como de otro proceso que así lo precisara, se realizó previo acuerdo con el paciente, emitiendo un informe clínico a su Médico de Familia.

3.5.2. Medidas higiénico-sanitarias.

Según el índice de masa corporal (IMC) del paciente indicamos el número de calorías al día que debían seguir el paciente durante el estudio (*Tabla 38*), siguiendo los criterios propugnados por las diferentes sociedades científicas.

Tabla 38: *Dieta indicada según el IMC.*

Valoración IMC	Dieta (Kcal/d)
<i>Obesidad grado I</i>	2.000
<i>Obesidad grado II</i>	1.500
<i>Obesidad grado III</i>	1.200
<i>Obesidad grado IV</i>	800

A cada paciente se les dio las recomendaciones nutricionales para la prevención de las enfermedades cardiovasculares de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA). Esta dieta está compuesta por un 35% de grasas (< 10% saturadas, < 7% poliinsaturadas y un 18% de monoinsaturadas), 50% de carbohidratos y un 15% de proteínas con menos de 300 mg/día de colesterol dietético.

Se insistió, a cada individuo del estudio, en la supresión de todos aquellos hábitos tóxicos (tabaco, alcohol, etc.) y del sedentarismo.

Se les informó a cada paciente sobre la necesidad de realizar un ejercicio físico moderado, como es andar por lo menos tres días a la semana durante media hora y en terreno llano.

3.5.3. Farmacológico.

a. Antidiabéticos orales y/o insulina.

En las diferentes fases del estudio, con el objetivo terapéutico de los controles de la automonitorización de la glucemia (glucosa media preprandrial 90 – 130 mg/dL y glucosa media postprandrial 110 – 150 mg/dL) y de HbA_{1c} (menor al 7%), se modificó la dosis de los fármacos antidiabéticos orales y/o insulina.

Se procedió a insulinar a aquellos pacientes que con dosis máxima de antidiabéticos orales presentaron cifras mayor del 8% de HbA_{1c} con valores de automonitorización de glucosa media preprandrial superior a 150 mg/dL y/o glucosa media postprandrial superior a 180 mg/dL.

b. Hipolipemiente.

Se administró simvastatina a todos los pacientes diabéticos tipo 2 con hiperlipemia incluidos en el estudio para conseguir un control óptimo de los niveles de c-LDL. Se inició a una dosis de 20 mg al día en administración nocturna; si no se logró los objetivos terapéuticos sobre el metabolismo lipídico, se duplicó la dosis de simvastatina a 40 mg al día en las siguientes consultas (C1 o C2).

c. Antihipertensivos.

Los pacientes hipertensos que estaban tomando fármacos antihipertensivos continuaron con ellos, salvo que el paciente estuviera con aquellos que modifican el perfil lipídico, los cuales se cambiaron por otros.

Si la presión arterial se encontraba elevada se potenció la medicación o se añadió nuevos fármacos que no afectan al perfil lipídico, con el objetivo de mantener la presión arterial sistólica inferior a 130 mmHg y la diastólica inferior a 85 mmHg siguiendo las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas.

3.6. Pruebas complementarias.

3.6.1. Recogida de muestra.

a. Extracción sanguínea.

A cada paciente se le extrajo sangre de la vena antecubital, tras 12 horas de ayuno de la siguiente forma:

- Un tubo Vacutainer[®] de 7 mL, conteniendo etilendiaminotetraacético (EDTA, 1 mg/mL) para el estudio bioquímico en cada periodo (C0, C1 y C2).

- Un tubo Vacutainer[®] de 7 mL de sangre con EDTA en el primer control (C0) para el estudio genético.

- Un tubo Venosafe[®] de 3,5 mL, conteniendo citrato sodio (0,11 mmol/L) para el estudio de coagulación y fibrinógeno en los periodos C0 y C2.

Todas las muestras fueron alicuotadas y guardadas en un congelador a -80° C, y las determinaciones se realizaron al final del estudio para evitar las variaciones interensayo.

b. Recogida de orina.

Para el cálculo de la función renal, así como la determinación de microalbuminuria y/o proteinuria se procedió a la recogida de la orina de 24 horas, desde la segunda del día, hasta la primera del día siguiente. Se le aconsejó al paciente que se realizara el día antes de la extracción sanguínea, así como que se hiciera en un ambiente lo más cercano a la realidad diaria de cada paciente.

3.6.2. Bioquímica.

Se determinó los niveles plasmáticos de glucosa basal, HbA_{1c}, Na⁺, K⁺, urea, creatinina, creatinfosfokinasa (CPK), aminotransferasas (GOT y GPT), fosfatasa alcalina (FA), gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), lactatodeshidrogenasa (LDH), colesterol total (CT), triglicéridos (TG), c-HDL, lipoproteína (a), apo-AI y apo-B.

Las determinaciones de colesterol total y triglicéridos se realizaron por métodos enzimáticos en un autoanalizador BM Hitachi[®], modelo 717, con reactivos de la compañía Boehringer-Manheim[®]. Como controles de calidad se utilizaron Precinorm U, Precinorm L y Precipath U de la misma empresa. Los niveles plasmáticos de c-HDL se determinaron por

métodos directos enzimáticos ya estandarizados. Los niveles de c-LDL se calcularon por medio de la fórmula de Friedewald y expresados en mg/dL:

$$\text{c-LDL} = \text{CT} - \text{c-HDL} - (\text{TG}/5)$$

Se calcularon los cocientes aterogénicos:

$$\text{CT} / \text{c-HDL}; \text{c-LDL} / \text{c-HDL}; \text{apo-B} / \text{apo-AI}.$$

La determinación de las lipoproteínas AI y B se realizó mediante turbidimetría inmunológica en el mismo autoanalizador con los kits de la casa Boehringer Mannheim^{®294}. Los niveles plasmáticos de Lp (a) se determinaron por medio de inmunoturbidimetría²⁹⁵.

Las determinaciones de glucosa, ácido úrico y creatinina se realizaron en el autoanalizador BM Hitachi[®] por técnicas estándares, colorimétricas y enzimáticas.

Las determinaciones de GOT, GPT, LDH, FA y CPK se realizaron mediante test colorimétricos-enzimáticos.

3.6.3. Fibrinógeno.

Para la determinación del fibrinógeno se utilizó la determinación automatizada según Clauss²⁹⁶ mediante el reactivo de fibrinógeno STA[®], la calibración se realizó mediante los controles con STA PreciClot Plus (normal) y una STA PreciClot Plus II (patológico).

3.6.4. Microalbuminuria y proteinuria.

Se determinó el valor de microalbuminuria en orina de 24 horas mediante el test inmunoturbidimétrico o prueba Tina-quant[®] de albúmina. Los valores teóricos para orina de 24 horas fueron inferiores a 20 mg/L o 30 mg/24 h²⁹⁷, siendo el intervalo de medición entre 3 y 400 mg/L, en donde la sensibilidad analítica fue del 3 mg/L.

Para la determinación de la proteinuria en orina de 24 horas se utilizó el método de UCFP con los cartuchos de reactivos Flex[®], que cuantificó de forma directa la proteína en la muestra directa, y, específicamente, en una alícuota de orina de 24 horas a una temperatura de conservación entre 2 y 8° C. La sensibilidad del método de UCFP es de 2 mg/dL. El control de calidad se realizó por lo menos una vez al día con dos niveles de concentraciones conocidas de proteína de la misma marca que los reactivos para la determinación de la proteinuria.

3.6.5. Biología molecular

a. Preparación bioquímica

Las soluciones empleadas se prepararon de acuerdo con las siguientes composiciones:

1. Solución tamponada Montreal-Baltimore (para 500 mL), que provocó la hemólisis de los restos de hematíes que se quedan al centrifugar las muestras:

- 54´77 g de sacarosa (Panreac[®], Barcelona, España).
- 6´057 g de Tris HCl 1 M (Sigma[®], St. Louis, Mo, USA).
- 2´54 g de MgCl₂ 1 M (Merck[®], Darmstadt, Alemania).
- 5 mL de Triton X-100 (Sigma[®], St. Louis, Mo, USA).
- Agua destilada 500 mL, ajustada previamente a pH 7´5.

2. Solución tamponada Nuclei-Lysis (para 500 mL), cuya función es lisar los núcleos de los leucocitos, que es de donde se obtiene el ADN:

- 250 mL 20 mM de Tris HCl (Sigma[®], St. Louis, Mo, USA).
- 2 mL de EDTA 0´5 M (Panreac[®], Barcelona, España).
- 40 mL de NaCl 5 M (Panreac[®], Barcelona, España)
- Agua destilada 500 mL, ajustada previamente a pH 8´2.

3. Proteínasa K (para 10 muestras):

- 10 mg de proteínasa K (Sigma[®], St. Louis, Mo, USA).
- 100 µl de EDTA 0´5 M (Panreac[®], Barcelona, España).
- Agua destilada 1000 µl.

4. ClNa 6M (para 200 mL):

- 70´2 g de ClNa (Panreac[®], Barcelona, España).
- Agua destilada 20 mL.

5. Solución tamponada TE (para 500 mL):

- 0´606 g de Tris HCl (Sigma[®], St. Louis, Mo, USA).
- 1 mL de EDTA 0´5 M (Panreac[®], Barcelona, España).
- Agua destilada 500 mL ajustada previamente a pH 8.

b. Aislamiento del gen.

De la primera muestra obtenida de cada paciente se recogió los leucocitos y se extrajo el ADN según el método “*Salting-out*”. A partir del ADN se estudió los diferentes

polimorfismos genéticos del individuo mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

En un principio cada muestra se centrifugó a 2.500 r.p.m. durante 10 minutos a 4° C, utilizando la centrífuga Haereus instruments®, para separar plasma, hematíes y leucocitos. Tras ello, se vertieron en 900 µL de una solución tamponada de Montreal-Baltimore, comprobando con anterioridad su pH, 300 µL de leucocitos y hematíes en un tubo eppendorf de 1,5 mL. A continuación se incubaron las muestras durante 5 minutos a temperatura ambiente agitando de vez en cuando.

Posteriormente se centrifugó los tubos eppendorf en una Microfuge a 14.000 r.p.m. durante 1 minuto. Una vez quitado el sobrenadante, se le añadió 400 µL de solución Montreal-Baltimore y se volvió a incubar durante 5 minutos agitando de vez en cuando, centrifugando después durante 1 minuto a 14.000 r.p.m. Separado el sobrenadante, se aplicó un vortex durante unos 15 segundos hasta que quedó suspendido el pellet.

Se le añadió 300 µL de la solución Nuclei Lysis, pipeteando unas 10 o 15 veces hasta conseguir la lisis de la membrana celular. Se le agregó después 20 µL de Proteínasa K y 40 µL de SDS (sodio-dodecil-sulfato) al 10 %. Durante al menos una hora se dejó incubar las muestras a 42 ° C. Una vez superado este paso se le añadió a cada muestra 160 µL de CINa 6 M y se le aplicó vortex durante unos 15 segundos, centrifugando después durante 3 minutos a 14.000 r.p.m. Se pipeteó el sobrenadante y se vertió en un tubo eppendorf de 1'5 mL que contenía 500 µL de etanol al 100 %.

Después de centrifugar durante 3 minutos a 14.000 r.p.m. apareció el ADN en forma de pellet blanco; se extrajo el sobrenadante por decantación y se añadieron 300 µL de etanol al 70 %. Se volvió a centrifugar durante 1 minuto a 14.000 r.p.m. y se extrajo el etanol por decantación y pipeteo.

Finalmente se añadieron 100 µL de tampón TE estéril y se dejaron en el agitador durante toda una noche a temperatura ambiente, siendo guardadas al día siguiente a 4° C.

c. Cuantificación del gen.

Se realizó por medio del espectrofotómetro, con una longitud de onda de 260 λ con luz ultravioleta y cubetas de cuarzo de 10 mm (Hellma® tipo 104-QS).

El rendimiento obtenido suele ser, aproximadamente, de 5 µg de ADN. Para ello se empleó un método ya descrito, basado en la observación empírica de que a 260 nm una unidad de absorbancia corresponde aproximadamente a 50 µg de ADN.

Se determinaron la cantidad aproximada e integridad del ADN por visualización en gel de agarosa.

Para estimar la pureza se empleó como criterio la relación de absorbancias 260/280; considerando que en las preparaciones puras de ADN ésta relación es de 1'8.

d. Polimorfismo de la apo C-III.

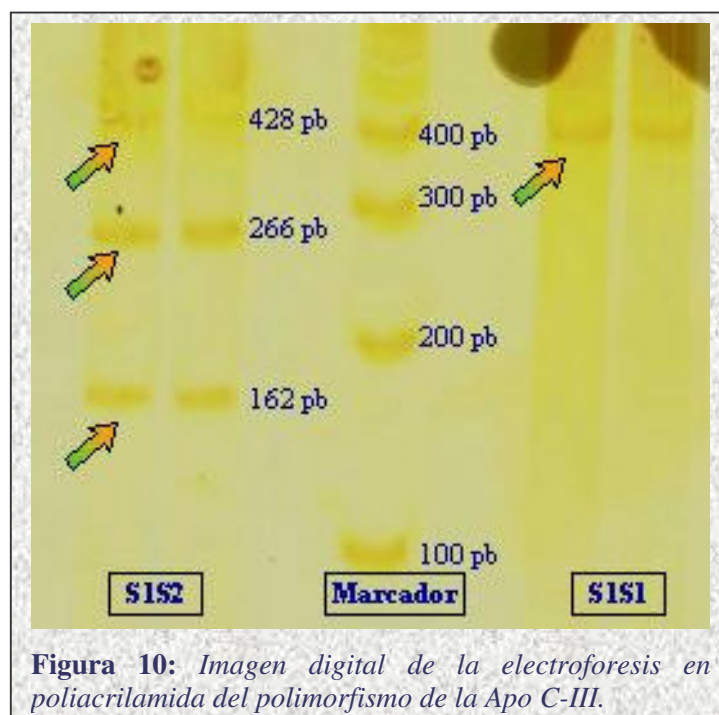
Se amplió el locus, mediante PCR (Polymerase Chain Reaction), concretamente un fragmento de 428 pares de bases (pb) del gen de la apo C-III, con 250 ng de ADN genómico, 1,5 mmol/L de MgCl₂, 0,2 µmol de cada uno de los 2 oligonucleótidos (C-III 3':5'-GGTGACCGATGGCTTCAGTT-3' y C-III 5': 5'-CAGAAGGTGGATAGAGCGCT-3') en 50 µl (Tabla 39).

El ADN se desnaturalizó a 95° C durante 5 minutos seguido de 30 ciclos de desnaturalización a 95° C durante 1 minuto, disminuyendo a 55° C durante 2 minutos y extensión a 72° C durante 1,5 minutos. Para comprobar que la amplificación de las muestras se hizo correctamente, se visualizó previamente en un gel de agarosa al 1%. 20 µl de los productos de amplificación por PCR se sometieron a digestión con 10 U de la enzima de restricción *Sst-I* (GIBCO BRL) en un volumen total de 35 µL.

Tabla 39: Reactivos (µL) y cantidad de ADN (ng) utilizados para la realización del polimorfismo de la apo C-III.

Componente	Cantidad
Agua destilada	34 µL
ADN	250 ng
Buffer 10x	5 µL
MgCl ₂	3 µL
DNTP	1 µL
Primer CIII 1	0,5 µL
Primer CIII 2	0,5 µL
DMSO	5 µL
TAQ polimerasa	0,25 µL

Los productos de digestión del ADN se sometieron a electroforesis no desnaturalizante en geles de poliacrilamida al 8% a 150 V durante 2 horas para identificar el tamaño de los productos de digestión del ADN y de esta forma determinar las diferentes variaciones alélicas mediante tinción con sales de plata (Figura 10).



En cada pocillo del gel se vertieron 7 μ L de ADN digerido, 20 μ L de solución tampón 1 x TE y 7 μ L de Gel Loading Buffer (GLB). La estimación del tamaño de los fragmentos obtenidos se hizo por comparación con el marcador X174DNA/Hae-III (Promega[®], Madison, USA).

La preparación de los productos utilizados se realizó de acuerdo con la siguiente fórmula:

* Geles de acrilamida:

- Acrilamida al 30 %: 13,3 mL. Para 100 mL se emplearon 29 g de acrilamida (Merck[®], Darmstadt, Alemania) y 1 g de bisacrilamida, añadiendo agua destilada csp 100 mL.

* 10 x Tris-borato-EDTA (TBE) buffer: 5 mL. Para 1 litro se emplearon 108 g de Tris base (Merck[®], Darmstadt, Alemania), 40 mL de EDTA 0,5 (Panreac[®], Barcelona, España) y 55 g de ácido bórico (Merck[®], Darmstadt, Alemania), añadiendo agua destilada hasta completar 1 litro.

- Amonium persulfato al 10 %: 0,4 mL (Merck[®], Darmstadt, Alemania).

- Temed: 35 μ L (Merck[®], Darmstadt, Alemania).

- Agua destilada hasta completar 50 mL.

* Solución tampón 1 x TE:

- EDTA 0,5 M: 1 mL (Panreac[®], Barcelona, España).

- Tris HCl: 0,606 g (Sigma[®], St Louis, Mo, USA).

- Agua destilada csp 500 mL, ajustando a pH 8.
- * Colorante GLB:
 - Bromophenol blue: 25 mg (Sigma[®], St Louis, Mo, USA).
 - Xileno cyanole FF: 25 mg (Sigma[®], St Louis, Mo, USA).
 - Glicerol: 3 mL (Panreac[®], Barcelona, España).
 - Agua destilada csp 10 mL.

Las bandas obtenidas se visualizaron mediante tinción en sales de plata. Para ello el gel de acrilamida se sumergió por 2 veces en una cubeta con solución de etanol-acético durante 3 minutos. A continuación se introdujo dicho gel en nitrato de plata al 0,1 % durante 10 minutos y se procedió a 3 lavados con agua destilada. Posteriormente se sumergió durante 20 minutos en solución de desarrollo de la tinción y después en la solución de carbonato sódico durante 15 minutos.

Los reactivos usados se prepararon según las siguientes fórmulas:

- * Solución de etanol-acético:
 - Etanol al 10 %: 200 mL.
 - Acético al 5 %: 100 mL (Panreac[®], Barcelona, España).
 - Agua destilada csp 2.000 mL.
- * Solución de nitrato de plata:
 - Nitrato de plata: 0,3 g (Panreac[®], Barcelona, España).
 - Agua destilada csp 300 mL.
- * Solución de desarrollo de la tinción:
 - NaOH: 4,5 g (Panreac[®], Barcelona, España).
 - NaBH₄: 30 mg (Panreac[®], Barcelona, España).
 - Formaldehido: 1,2 mL (Panreac[®], Barcelona, España).
 - Agua destilada csp 300 mL.
- * Solución de carbonato sódico:
 - NaCO₃: 2,25 g (Panreac[®], Barcelona, España).
 - Agua destilada csp 400 mL.

e. Polimorfismo de la apolipoproteína E.

Para la determinación del polimorfismo genético se amplió previamente el ADN por medio de la PCR de una región de 266 pares de bases (pb) del cuarto exón del gen de la apo E. Se utilizaron 250 ng de ADN genómico, 1,5 mmol/L de MgCl₂, 0,2 μmol de cada uno de

los dos oligonucleótidos [F4 (5'-ACAGAATTCGCCCCGGCCTGGTACAC-3') y F6 (5'-TAAGCTTGGCACGGCTGTCCAAGGA-3')] y dimetilsulfóxido (DMSO) al 10 % en 50 μ L. El ADN se desnaturizó a 95° C durante 1 minuto, annealing a 63°C durante 1,5 minutos y extensión a 72°C durante 2 minutos. Para comprobar que la amplificación de la muestra se hizo correctamente, se visualizó previamente en un gel de agarosa al 1 %. Se extrajeron 20 μ L de los productos de amplificación por PCR, que fueron sometidos a digestión con 10 unidades del enzima de restricción HhaI en un volumen total de 35 μ L (Tabla 40).

Los productos de digestión del ADN fueron sometidos a electroforesis no desnaturizante en geles de poliacrilamida al 8 % a 150 V durante dos horas para identificar el tamaño de los productos de digestión del ADN y de esta forma determinar las diferentes variaciones alélicas mediante tinción con sales de plata, tal como se muestra en la Figura 11.

Tabla 40: Reactivos (μ L) y cantidad de ADN (ng) utilizados para la realización del polimorfismo de la apo E.

Componente	Cantidad
Agua destilada	34 μ L
ADN	250 ng
Buffer 10x	5 μ L
MgCl ₂	3 μ L
DNTP	1 μ L
Primer F 4	0,5 μ L
Primer F 6	0,5 μ L
DMSO	5 μ L
TAQ polimerasa	0,25 μ L

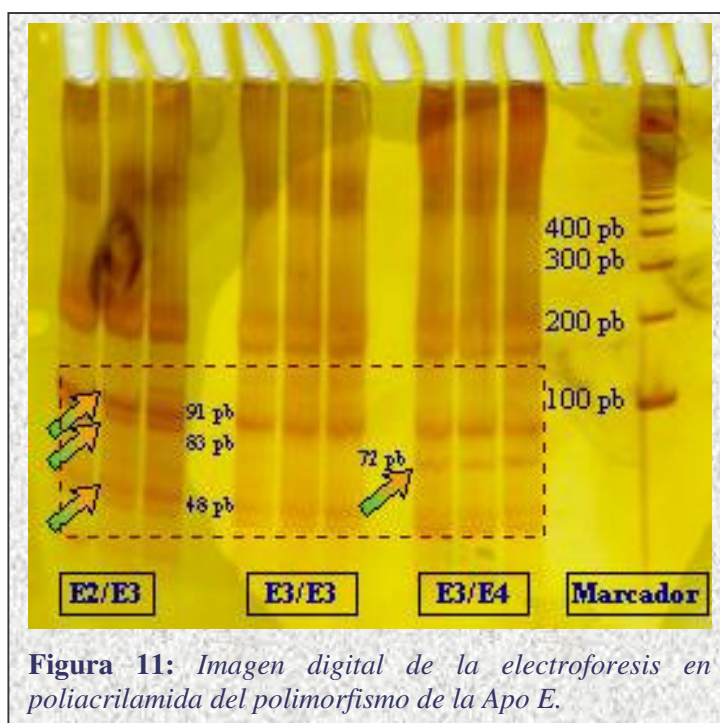


Figura 11: Imagen digital de la electroforesis en poliacrilamida del polimorfismo de la Apo E.

f. Polimorfismo del receptor β_3 -adrenérgico.

La determinación de la mutación del gen del receptor β_3 -adrenérgico se realizó, previa amplificación del ADN mediante un sistema de PCR, con 250 ng de ADN genómico, 0,2 μ mol de cada uno de los 2 oligonucleótidos (B-1, 5'-CG CCCAATACCGCAACAC-3' y B-2, 5'-CCACCAGGAG TCCCATCACC-3') y 4% formamida en 50 μ l (Tabla 41).

El ciclo de amplificación se inició con la desnaturalización a 95° C durante 5 minutos seguido de 30 ciclos de desnaturalización a 95° C durante 1 minuto, annealing a 61° C durante 1 minuto y extensión a 72° C durante 1 minuto. Para comprobar que la amplificación de la muestra se hizo correctamente, se visualizó previamente en un gel de agarosa al 1 %. 20 μ L de los productos de amplificación por PCR se sometieron a digestión con las enzimas de restricción (10 U de *BstOI* en un volumen total

de 35 μ L) e incubados durante 2 horas a 60° C. Los productos de digestión del ADN fueron sometidos a electroforesis no desnaturalizante en geles de poliacrilamida al 8% a 150 V durante 2 horas para identificar el tamaño de los productos de digestión del ADN y de esta forma se determinaron las diferentes variaciones alélicas mediante tinción con sales de plata al igual que se realizó en los polimorfismos previos (Figura 12).

Tabla 41: Reactivos (μ L) y cantidad de ADN (ng) utilizados para la realización del polimorfismo del receptor β_3 -adrenérgico.

Componente	Cantidad
Agua destilada	35 μ L
ADN	1 μ L
Buffer 10x	5 μ L
MgCl ₂	3 μ L
DNTP	1 μ L
Primer β_3 -1	1 μ L
Primer β_3 -2	1 μ L
Formamida	2 μ L
TAQ polimerasa	0,5 μ L

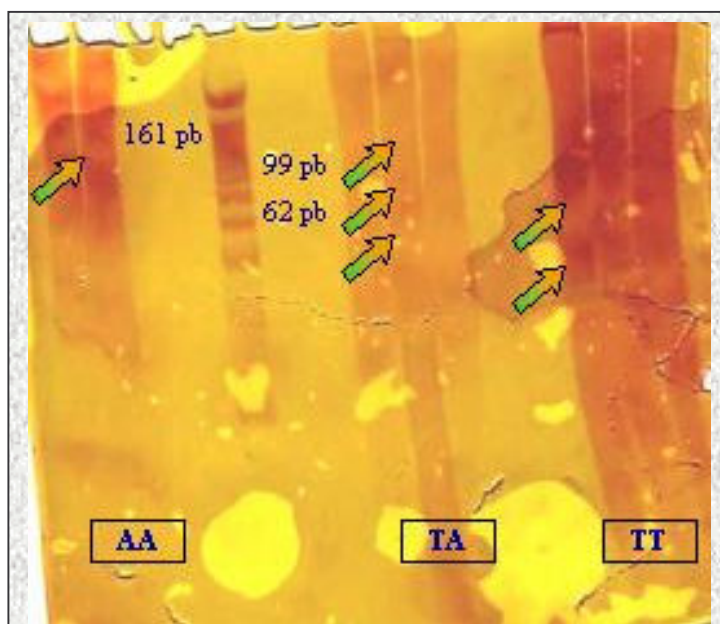


Figura 12: Imagen digital de la electroforesis en poliacrilamida del polimorfismo del receptor β_3 -adrenérgico.

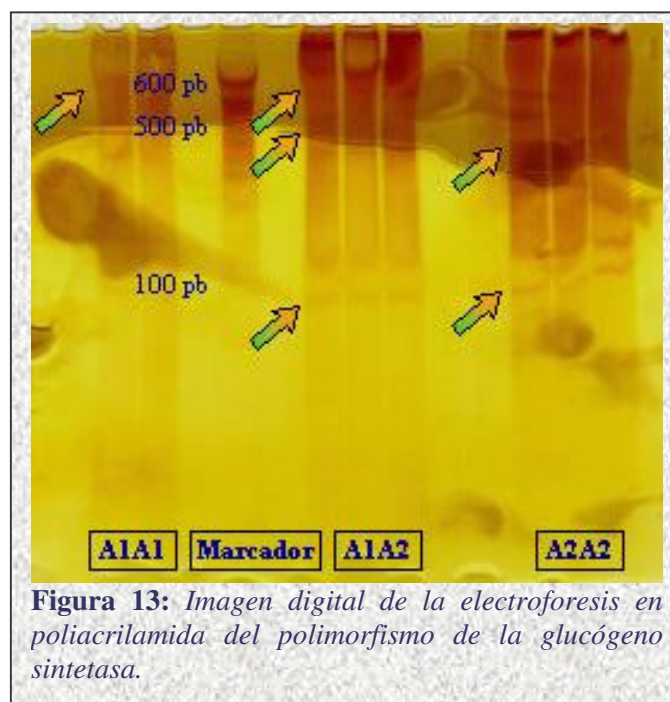
g. Polimorfismo del gen de la glucógeno sintetasa.

El estudio de selección de los genotipos del gen de la glucógeno sintetasa se realizó mediante análisis de los fragmentos de restricción del ADN amplificado por PCR; la amplificación se realizó con 250 ng de ADN genómico, 0,2 μmol de cada uno de los dos oligonucleótidos (A1, 5'-CTGGACTGGAAATA CCTAGG-3' y A2, 5'-TGTGGCGCGCAGACATATAG -3') en 50 μL . 20 μl de los productos de amplificación fueron sometidos a digestión con 10 U de la enzima de restricción *XbaI* en un volumen total de 35 μL (Tabla 42).

Los productos de digestión del ADN fueron sometidos a electroforesis no desnaturizante en geles de poliacrilamida al 8% a 150 V durante 2 horas, para identificar el tamaño de los productos de digestión del ADN y de esta forma determinar las diferentes variaciones alélicas mediante tinción con sales de plata siguiendo los pasos comentados en los polimorfismos genéticos previos (Figura 13).

Tabla 42: Reactivos (μL) y cantidad de ADN (ng) utilizados para la realización del polimorfismo de la glucógeno sintetasa.

Componente	Cantidad
Agua destilada	39 μL
ADN	1 μL
Buffer 10x	5 μL
MgCl ₂	3 μL
DNTP	1 μL
Primer G 5-1	1 μL
Primer G 5-2	1 μL
TAQ polimerasa	0,5 μL



3.6.6. Electrocardiograma.

Se les realizó un electrocardiograma completo con las doce derivaciones estándar a todos los pacientes durante el estudio.

3.6.7. Otras pruebas complementarias.

Se solicitó una valoración por el Servicio de Oftalmología del Hospital de la Merced del fondo de ojo, para descartar retinopatía diabética, a todos los pacientes salvo que hubiera sido valorado en un periodo no superior a un año.

Además, se solicitó aquellas pruebas complementarias necesarias para descartar otras patologías, causantes o consecuencia de la alteración del metabolismo hidrocarbonado o lipídico, como es Tomografía Axial Computarizada (TAC) o Ecografía-doppler de miembros inferiores (en los casos en que existiera clínica compatible con enfermedad vasculocerebral y/o arteriopatía periférica no diagnosticada).

3.7. Estudio estadístico.

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de todas las variables. Se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov para analizar la distribución de las muestras y dividir las en aquellas que presentaban una distribución normal de aquellas que no la hacían. Las variables que presentaron una distribución normal se describieron como la media \pm desviación típica y/o los intervalos de confianza al 95%, y las que mostraron una distribución no normal se describieron como la mediana con los percentiles 25, 50 y 75.

Para el cálculo de la significación estadística se empleó la prueba de la Chi cuadrado de Pearson en la comparación de porcentajes o variables categóricas y de la *t* de Student en la comparación de las medias para variables cuantitativas.

Se utilizó la prueba exacta de Fischer o de la *U* de Mann-Withney respectivamente en las variables que no siguieron una distribución normal.

Para estudiar la dependencia entre variables de tipo cuantitativo se utilizaron los coeficientes de correlación. Se utilizó la correlación de Pearson para variables con distribución normal y la Rho de Spearman para variables con distribución no normal.

En todas las pruebas de contraste de hipótesis se rechazó la hipótesis nula para valores de *p* inferiores a 0'05. Para el análisis estratificado se empleó el método de Mantel-Haenszel.

En el estudio estadístico de los datos se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA) para medidas repetidas, para determinar el efecto de los diferentes periodos sobre las variables cuantitativas que siguen una distribución normal y la prueba de Kruskal-Wallis para variables cuantitativas con distribución no normal

Cuando hubo diferencias significativas ($p < 0,05$) se utilizó el test de Tukey en comparación post-hoc para identificar las diferencias existentes entre cada grupo.

Se realizó el mismo proceso para los diferentes polimorfismos de la apolipoproteína C-III, apolipoproteína E, glucógeno sintetasa y receptor β_3 -adrenérgico.

Todos los análisis estadísticos fue realizado con el programa informático SPSS 10.0.

3.8. Método de búsqueda bibliográfica.

Para la revisión bibliográfica se recurrió el sistema MEDLARS (Medical Literature Analysis and Retrieval System) a través de su servicio de información por ordenador MEDLINE, con soporte de CD-R e Internet, utilizándose varias entradas o encabezamientos MeSH (Medical Subject Headings) del Index, hasta el 1 de octubre de 2.004.

Como palabras claves se utilizaron: Type 2 diabetic, non-insulin dependent, NIDDM, insulin resistance, diabetic, hyperlipidemia, dyslipidemia, hypercholesterolemia, albuminuria, microalbuminuria, macrovascular, microvascular, cardiovascular risk, atherosclerosis, HMG-CoA reductase, simvastatin, lovastatin, pravastatin, atorvastatin, apolipoprotein, apo-C3, apoC-III, apoprotein AI-CIII-AIV, apolipoprotein E, beta 3-adrenergic receptor gene, Trp64Arg polymorphism.

Las páginas Web visitadas para la realización del estudio son:

British Medical Journal	www.bmj.com
Censo España 2.001	www.ine.es/censo2001
Diabetes Care	www.care.diabetesjournals.org
Edición Doyma	www.db.doyma.es
Fisterra	www.fisterra.com
Grupo Diabetes Samfyc	www.cica.es/aliens/samfyc/index.htm
Librería Cochrane	www.update-software.com/clibplus/clibplus.htm
New England Journal of Medicine	www.nejm.org
PUBMED	www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi
Servicio Andaluz de Salud	www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud
Sociedad Andaluza de HTA y Riesgo Vascular (SAHTA)	www.sahta.com
Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria	www.samfyc.es

The Lancet

www.thelancet.com

3.9. Nivel de responsabilidad legal y recursos financieros.

El protocolo de investigación fue aprobado por la Comisión de Investigación, Docencia y Formación Continuada del Hospital de la Merced de Osuna (Sevilla), tras reunión celebrada el 19 de junio de 1.999.

El proyecto de la Tesis Doctoral fue aceptado por la Comisión de Investigación del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla en la reunión celebrada el 11 de mayo de 2.000.

El estudio se realizó conforme a las Buenas Prácticas Clínicas Europeas y a la tercera Declaración de Helsinki modificada.

Los pacientes que aceptaron participar en el estudio dieron su consentimiento por escrito o consentimiento informado, cuyo modelo se adjunta en el *anexo 1*.

La financiación de este trabajo de investigación se consiguió gracias a una beca del Servicio Andaluz de Salud (SAS.), publicado en el Boja nº 145 del 22 de diciembre de 1.999.

RESULTADOS

1. Captación de los pacientes.

Se contactó con un total de 201 personas para participar en el estudio (fase de captación) mediante el envío a cada paciente de una carta explicativa y cita a la consulta, así como se llamó por teléfono para confirmar la cita dada. De las 201 personas, 1 había fallecido con anterioridad al inicio del estudio, en 31 de ellos no se pudo contactar porque los datos de filiación recogidos en los Centros de Salud respectivos, Consultas Externas del Centro de Especialidades de Écija y del Hospital de la Merced no eran correctos y por último 19 de los casos no acudieron a la consulta después de tres citas dadas por teléfono y/o carta.

En la fase de selección un total de 150 personas acudieron a la consulta, de los cuales 49 no presentaron criterios de inclusión o tenían alguno de los criterios de exclusión, siendo el más frecuente la hipertrigliceridemia (43 de los 49). Iniciamos el estudio con un tamaño muestral definitivo de 101 pacientes con diabetes tipo 2 y dislipemia (Figura 14).

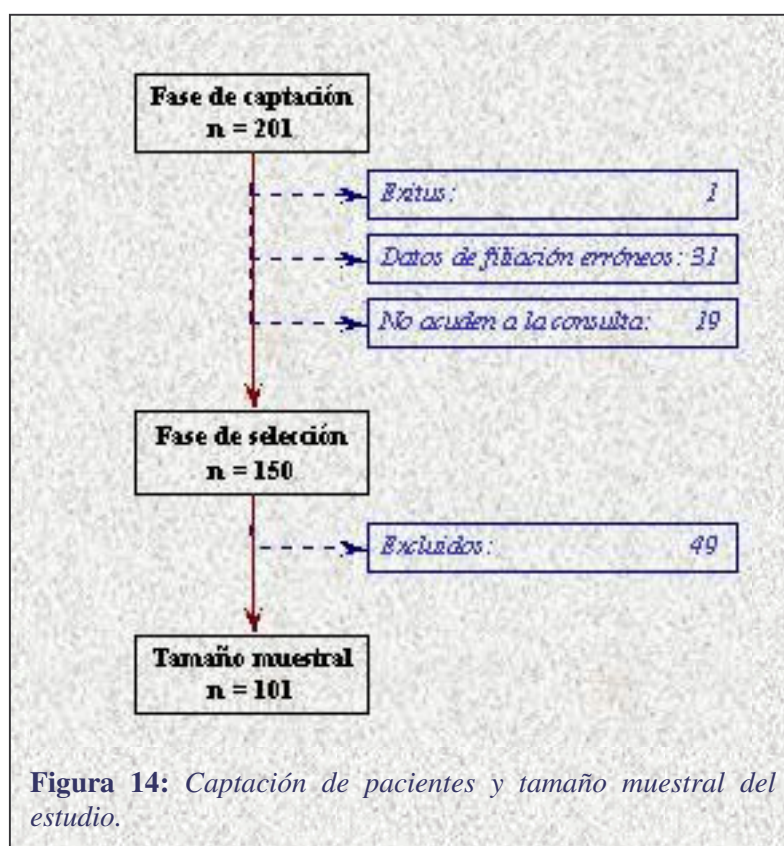


Figura 14: Captación de pacientes y tamaño muestral del estudio.

Se analizó los datos de los pacientes tanto de la fase de captación como de selección y la frecuencia en cuanto al género y la edad media de las diferentes muestras analizadas (pacientes incluidos, excluidos y aquellos que no acudieron a consulta en la fase de selección) siguió una distribución similar, no apreciándose diferencias significativas entre estos grupos (Tabla 43).

Tabla 43: Distribución por género (%) y edad media (años), de las personas que no se incluyeron en el estudio en la fase de captación y selección, así como las personas incluidas.

		Fase captación		Fase selección		p
		No acuden	Excluidos	Incluidos		
Género	Hombre	11	24	45	ns	
	Mujer	8	25	56	ns	
Edad		60,7	65,4	65,8	ns	
Total (n)		19	49	101		

2. Distribución de variables.

Nuestras variables siguieron una distribución normal y no normal.

2.1. Variables con distribución normal.

Las variables cuantitativas que siguieron una distribución normal en la fase inicial del estudio se indican en las siguientes tablas (Tabla 44 y 45).

Tabla 44: Media, desviación típica (DT) mínimo (Min) y máximo (Max) de las variables en la fase inicial del estudio.

Variable clínica	U	Media	DT	Min	Máx
<i>Edad</i>	Años	65,8	8,2	42	80
<i>Menopausia</i>	Años	47,8	5,5	37	60
<i>Peso</i>	Kg	76,3	12,6	48	106
<i>Talla</i>	cm	158	10	140	180
<i>Índice de masa corporal</i>	Kg m ⁻²	30,9	4,9	22	48
<i>Cintura</i>	cm	103,4	10,7	73	129
<i>Cadera</i>	cm	107,4	9,3	86	136
<i>Índice cintura / cadera</i>	-	0,96	0,06	0,75	1,13

U: Unidades de cada variable

Tabla 45: Media, desviación típica (DT) mínimo (Min) y máximo (Max) de las variables en la fase inicial del estudio.

<i>Variable laboratorio</i>	<i>U</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>Min</i>	<i>Máx</i>
<i>Pliegue triccipital derecho</i>	cm	2,4	0,8	0,8	4,6
<i>Pliegue triccipital izquierdo</i>	cm	2,5	0,9	0,9	4,8
<i>PA sistólica sedestación</i>	mmHg	142,1	19,4	100	200
<i>PA sistólica decúbito</i>	mmHg	147,3	19,8	100	200
<i>PA diastólica sedestación</i>	mmHg	79,7	10,4	60	100
<i>PA diastólica decúbito</i>	mmHg	77,6	11,8	50	115
<i>Presión de pulso sedestación</i>	mmHg	61,4	18,6	30	130
<i>Presión de pulso decúbito</i>	mmHg	66,6	19,5	15	130
<i>Frecuencia cardiaca</i>	spm	76,2	13,1	42	128
<i>Glucosa</i>	mg/dL	165,8	56,7	72	373
<i>HbA_{1c}</i>	%	7,2	1,5	4,8	12
<i>Colesterol total</i>	mg/dL	250,1	35,5	179	350
<i>c-LDL</i>	mg/dL	171,0	31,1	116	258
<i>c-HDL</i>	mg/dL	49,2	12,6	28	107
<i>Colesterol no HDL</i>	mg/dL	200,8	33,3	141	301
<i>Triglicéridos</i>	mg/dL	149,1	68,1	39	381
<i>Índice CT / c-HDL</i>	-	5,3	1,14	2,9	8,4
<i>Índice c-LDL / c-HDL</i>	-	3,6	0,9	1,6	6,4
<i>Lp (a)</i>	mg/dL	50,7	46,6	2	152
<i>Apo A</i>	mg/dL	121,9	19,5	93	183
<i>Apo B</i>	mg/dL	96,5	20,0	74	156
<i>Índice Apo B / Apo A1</i>		0,9	0,3	0,5	1,4
<i>Urea</i>	mg/dL	41,2	15,2	25	110
<i>Ácido úrico</i>	mg/dL	5,3	1,5	2,6	9,8
<i>Bilirrubina total</i>	mg/dL	0,7	0,2	0,2	1,5
<i>Proteinuria</i>	mg/24h	1321	991	302	3322
<i>Hematíes</i>	10 ⁶ mm ⁻³	4,5	0,6	3,8	5,6
<i>Hematocrito</i>	%	43,4	4,6	29,2	50,5
<i>Hemoglobina</i>	g/dL	14,3	1,4	10,2	16,8
<i>Volumen corpuscular media</i>	FL	91,2	5,6	74,1	102,9
<i>Concentración de hemoglobina corpuscular media</i>	g/dL	33,4	0,7	31,7	34,5
<i>Concentración de volumen corpuscular medio</i>	g/dL	30,7	2,2	24,1	34,9
<i>Leucocitos</i>	10 ³ /mm	7,2	2,3	3,4	11,8
<i>Plaquetas</i>	10 ³ /mm	210,2	51,3	102	338

U: Unidades de cada variable

2.2. Variables con distribución no normal.

Tabla 46: Variables cuantitativas que siguen una distribución no normal en la fase inicial del estudio. Min, valor mínimo; Máx, valor máximo.

	U	Mediana	Percentil			Min	Máx
			25	50	75		
<i>Diagnóstico de diabetes</i>	Años	7	3	7	13,5	1	40
<i>Diagnóstico de HTA</i>	Años	8	3	8	15	1	30
<i>Oscilometría MID</i>	mmHg	20	20	20	30	10	40
<i>Oscilometría MII</i>	mmHg	20	20	20	30	0	40
<i>Creatininfosfokinasa</i>	mg/dL	76	54	76	117	23	241
<i>Fibrinógeno</i>	mg/dL	480	423	480	558	270	832
<i>GOT</i>	U/L	20	16	20	24	10	85
<i>GPT</i>	U/L	23	17	23	30	10	231
<i>Microalbuminuria</i>	mg/24h	8,3	4	8,3	19,8	2,4	97

U: Unidades de cada variable

3. Resultados de variables clínicas.

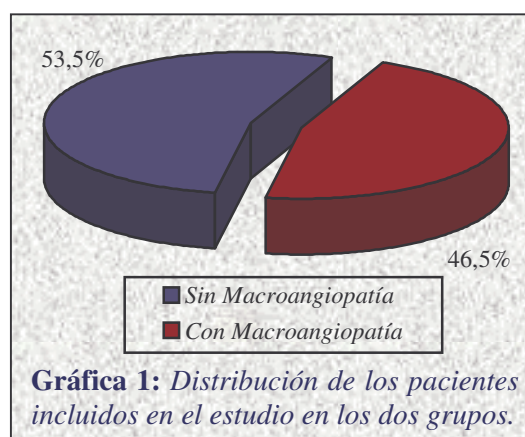
3.1. Características generales de la muestra.

3.1.1. Distribución por grupos.

Los 101 pacientes incluidos en el estudio se distribuyeron en dos grandes grupos, como se aprecia en la *gráfica 1*:

1. Sin macroangiopatía diabética (sMD): este grupo estaba formado por 54 pacientes lo que supuso el 53,5 % de la muestra.

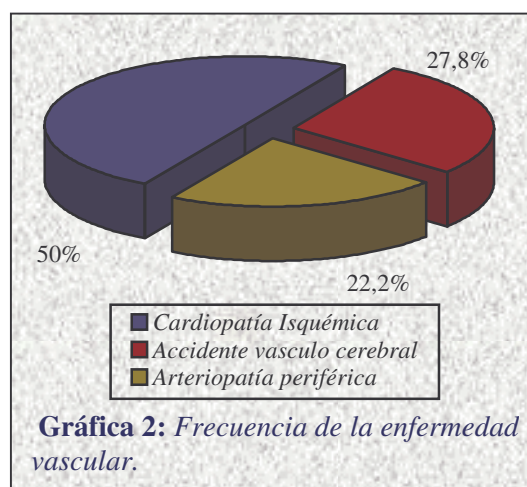
2. Con macroangiopatía diabética (cMD): compuesto por 47 pacientes que representó el 46,5% de la población estudiada.



Gráfica 1: Distribución de los pacientes incluidos en el estudio en los dos grupos.

En cuanto al grupo que presentó macroangiopatía diabética la enfermedad vascular más frecuente fue la cardiopatía isquémica, lo que supuso el 50% de los pacientes de este grupo, seguido por el accidente vasculocerebral con un 27,8% y la arteriopatía periférica con el 22,2% (Gráfica 2). 8 de los 47 pacientes que presentaron macroangiopatía diabética tuvieron 2 eventos cardiovasculares:

- 3 con cardiopatía isquémica y enfermedad vasculocerebral,
- 2 con cardiopatía isquémica y arteriopatía periférica
- y 3 con enfermedad vasculocerebral y arteriopatía periférica.



No observamos en nuestro estudio diferencias significativas entre los pacientes que tuvieron macroangiopatía diabética en cuanto al tipo de enfermedad, edad y género.

3.1.2. Distribución por género y edad.

La distribución por género de nuestra muestra fue la siguiente: 45 fueron hombres (44,6%) y 56 fueron mujeres (55,4%), con una edad media $65,8 \pm 8,25$ años ($64,3 \pm 9,5$ para hombres y 67 ± 7 años para mujeres).

No se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la edad y al género entre los dos grupos estudiados, como se expresa en la *tabla 47*.

Tabla 47: Distribución por género, expresados en número absolutos y (%), y edad (media \pm desviación típica), expresados en años, por grupos estudiados.

		sMD	cMD	p
Género	Hombre	25 (55,5%)	20 (45,5%)	ns
	Mujer	29 (51,8%)	27 (48,2%)	ns
Edad (media \pm DT)		$65,9 \pm 8,2$	$67.6 \pm 7,9$	ns
Total		54	47	

ns: no significativo

3.2. Antecedentes familiares.

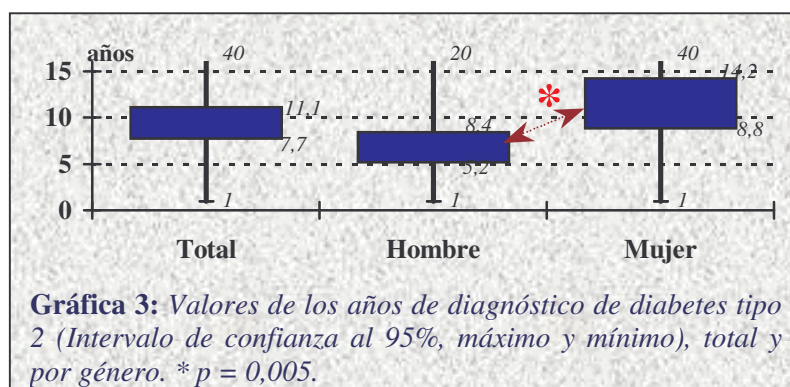
Aproximadamente el 60% de los pacientes de nuestro estudio presentaron antecedentes familiares de diabetes tipo 2, ya sea de primer o segundo grado.

Un 29% de los pacientes tenían antecedentes familiares de enfermedad vascular, siendo la cardiopatía isquémica la patología más frecuente (65%).

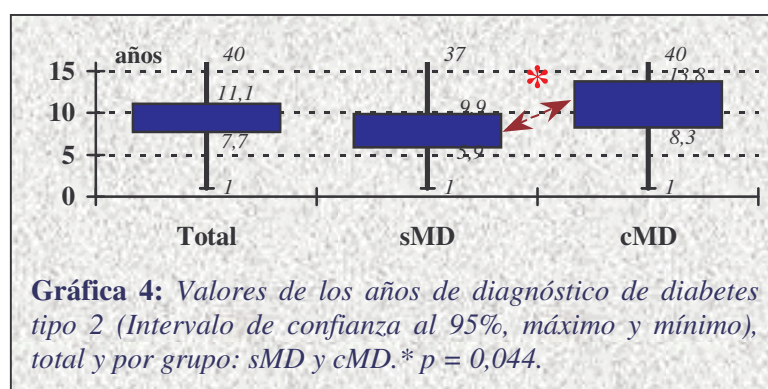
3.3. Antecedentes personales.

3.3.1. Años del diagnóstico de diabetes tipo 2.

En nuestro estudio, el tiempo que pasó desde el diagnóstico de la diabetes tipo 2 hasta que acudió a nuestra consulta en el control basal fue de $9,4 \pm 8,5$ años para ambos géneros. Pudimos observar que la antigüedad en el diagnóstico de la diabetes tipo 2 fue 4,7 años superior ($p = 0,005$) en las mujeres con respecto a los hombres (Gráfica 3).



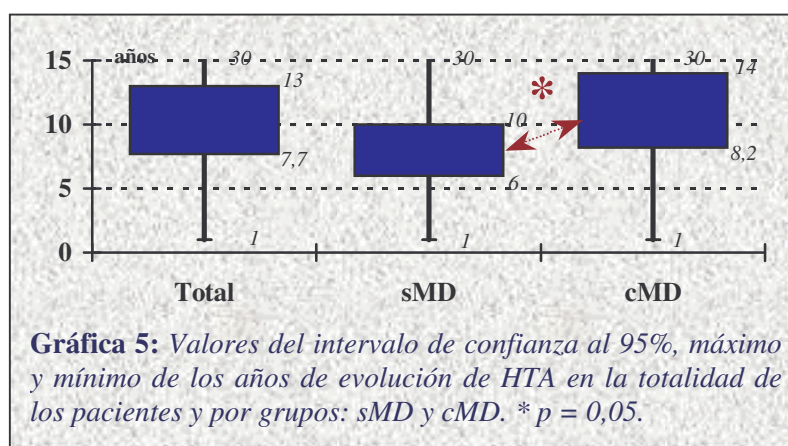
Además, el grupo con macroangiopatía diabética presentó una antigüedad en el diagnóstico de la diabetes superior (3,3 años) con respecto a los pacientes sin macroangiopatía, $p = 0,044$ (Gráfica 4).



3.3.2. Años del diagnóstico de hipertensión arterial.

El 73,3% de los pacientes presentaron hipertensión arterial, siendo los años de evolución de esta patología de $9,3 \pm 7,1$ años. La prevalencia de hipertensión arterial en la mujer fue del 80,4%, frente al 68,2% de los hombres, así como el tiempo del diagnóstico de su hipertensión ($9 \pm 6,9$ años vs $9,8 \pm 7,6$ años, respectivamente), no apreciándose diferencias significativas.

La prevalencia de hipertensos en el grupo con macroangiopatía diabética fue del 80,9% frente al 66,7% del grupo sin macroangiopatía, sin llegar a ser significativo. Finalmente se determinó la relación entre los grupos y el número de años de evolución de hipertensión, siendo de $7,8 \pm 6,8$ años en el grupo sin macroangiopatía y $10,8 \pm 7,3$ en el grupo con macroangiopatía ($p = 0,05$) (Gráfica 5).



3.3.3. Tabaco.

Al inicio del estudio el porcentaje de pacientes no fumadores, por encima de 10 años, fue del 80%, el cual se incrementa al 92% cuando se incluyó los pacientes que abandonaron el hábito tabáquico por lo menos un año antes del inicio de nuestro estudio. Finalmente, 8 pacientes, todos varones, continuaron fumando a lo largo de las todas las fases del estudio.

No se apreció diferencias significativas entre los grupos estudiados y el hábito tabáquico.

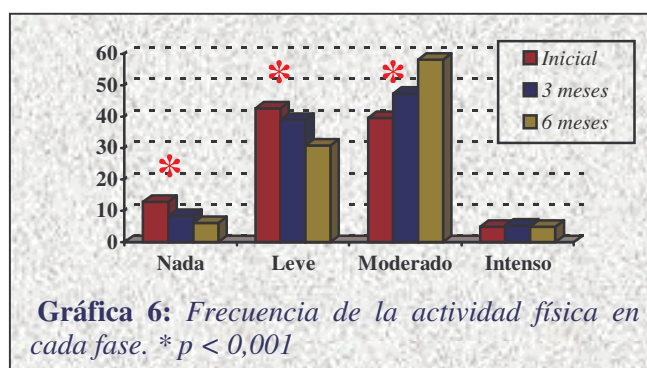
No se apreció otros hábitos de riesgo vascular en nuestros pacientes en el control basal ni a lo largo del estudio.

3.3.4. Encuesta dietética.

Se realizó una encuesta sobre hábitos alimentarios y consumo de alcohol. Las preguntas iban dirigidas a averiguar el consumo medio semanal. El 28,4 % de los pacientes consumía alcohol, de los cuales todos eran hombres. Del total de personas que consumían alcohol, el 91,7 % lo hacía en una cantidad inferior a 30 gr/día. El aceite que se usaba para cocinar fue en su totalidad de oliva. El 60 % de los casos consumían carne de 2 a 3 veces por semana, y el 65 % pescados de 1 a 2 veces por semana. El consumo medio de huevos fue de 1 a 2 veces por semana. En cuanto a la ensalada el 43 % la tomaba a diario, y el 47 % comía fruta de 4 a 7 veces por semana. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el consumo de alimentos en función del género, a excepción del consumo de alcohol, que en el 100 % de los casos lo ingerían los hombres.

3.3.5. Ejercicio físico.

Los pacientes diabéticos tipo 2 con hipercolesterolemia de nuestro trabajo de investigación aumentaron la actividad física semanal de manera significativa ($p < 0,001$), como se aprecia en la *gráfica 6*. No se apreció diferencias de incremento de la actividad física según el género o el grupo.



3.3.6. Eventos cardiovasculares y exitus.

Durante el periodo que duró nuestro estudio dos pacientes sufrieron eventos cardiovasculares (ángor inestable en ambos casos), los cuales pertenecían al grupo con macroangiopatía diabética, completando el estudio una vez superado el periodo ventana descrito en la metodología del estudio, es decir seis meses después del evento cardiovascular.

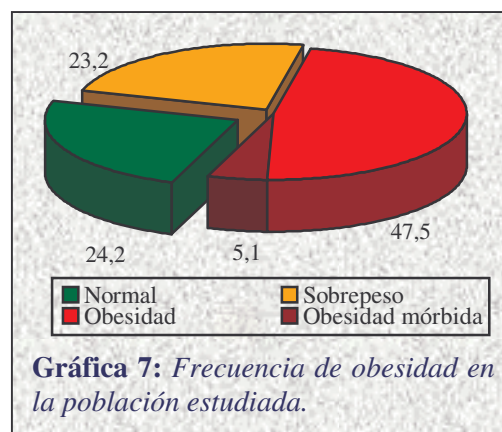
Se produjo un fallecimiento de uno de los pacientes por causas no cardiovasculares (neoplasia), el cual pertenecía al grupo sin macroangiopatía, antes de la realización del segundo control (C1).

3.4. Exploración física.

3.4.1. Datos antropométricos.

La obesidad estuvo presente en el 52,6% de los pacientes de nuestro estudio, alcanzando el 75,8% cuando se incluyó a los pacientes con obesidad grado I o sobrepeso, tal y como se aprecia en la *gráfica 7*. Estos porcentajes no se modificaron a lo largo de las diferentes fases del estudio.

Los resultados de las diferentes variables antropométricas, en todos los pacientes y por género, se describen en la *tabla 48*.



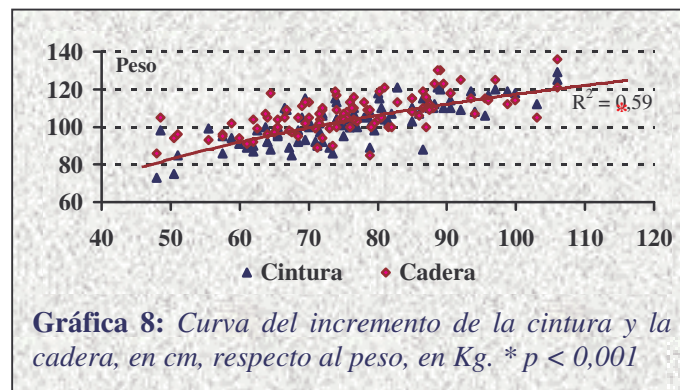
Gráfica 7: Frecuencia de obesidad en la población estudiada.

Tabla 48: Valores de las diferentes variables antropométricas (media \pm desviación típica) global y en función del género.

Variable	Fase	Total		Hombre		Mujer		p
		Media	DT	Media	DT	Media	DT	
Peso	C0	76,8	12,8	81,6	10,6	72,2	12,4	0,001
	C1	76,6	12,4	81,9	10,9	71,9	11,9	0,001
	C2	76,5	12,7	81,3	10,3	72,1	13,3	0,002
Talla	-	157,5	9,1	165,5	5,7	151,1	5,5	0,001
IMC	C0	30,8	4,9	28,9	3,9	31,7	5,6	0,05
	C1	30,6	4,8	29,9	4,1	31,3	5,4	ns
	C2	30,4	4,9	29,6	3,8	31,3	5,7	ns
Cintura	C0	103,1	10,9	105,3	10,3	101,4	11,0	ns
	C1	102,8	11,0	104,8	10,8	101,1	11,0	ns
	C2	102,3	10,8	103,7	9,9	100,9	11,5	ns
Cadera	C0	106,9	9,8	105,4	8,7	108,1	10,5	ns
	C1	105,7	9,4	104,5	9,2	106,8	9,5	ns
	C2	104,9	9,9	103,1	9,2	106,7	10,4	ns
I Cint/Cad	C0	0,96	0,06	0,99	0,05	0,93	0,06	0,001
	C1	0,97	0,06	1,01	0,06	0,95	0,06	0,001
	C2	0,97	0,06	1,01	0,05	0,95	0,06	0,001
PT Izq	C0	2,3	0,9	2,0	0,1	2,9	0,8	0,001
	C1	2,2	0,9	1,9	0,9	2,7	0,8	0,001
	C2	2,0	0,8	1,5	0,7	2,6	0,8	0,001
PT Dch	C0	2,5	0,9	1,9	0,8	2,7	0,8	0,001
	C1	2,3	0,9	1,7	0,8	2,6	0,7	0,001
	C2	2,1	0,9	1,4	0,7	2,4	0,7	0,001

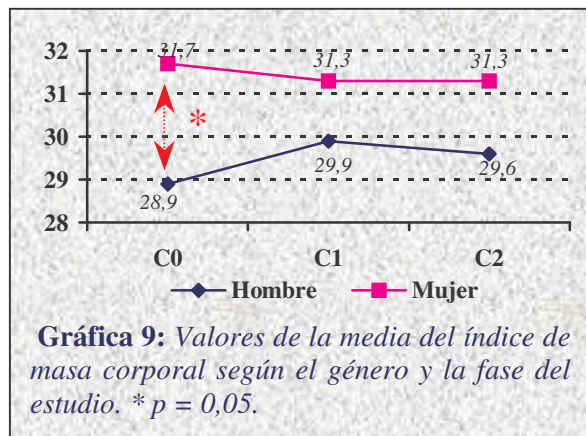
ns : no significativo

Se apreció una correlación positiva ($p < 0,001$) entre el peso y la cintura, cadera y pliegues tricópticas de ambos brazos en las diferentes fases del estudio (Gráfica 8).

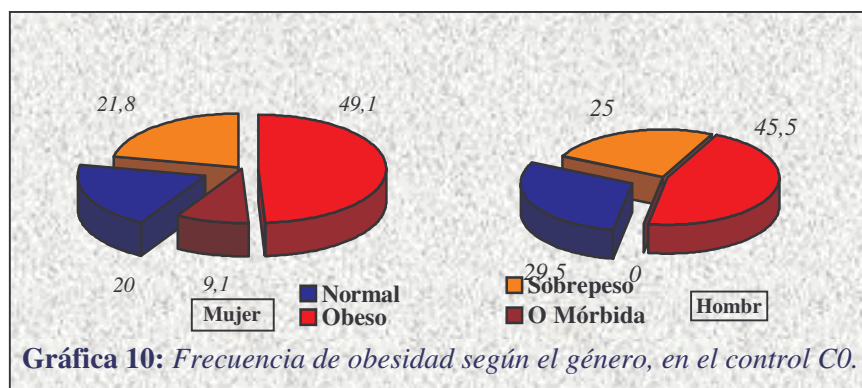


También se demostró la relación entre el índice de masa corporal y los valores de la cintura, cadera y pliegues tricópticas en ambos brazos, $p < 0,001$. Estas relaciones se mantuvieron a lo largo del estudio de forma significativa.

Aunque si bien no hubo cambios significativos a lo largo del estudio en cuanto al peso, índice de masa corporal, perímetro de cintura y cadera y medida del pliegue tricóptico, si observamos como los varones tenían significativamente más peso y talla que las mujeres ($p < 0,001$), por lo que el índice de masa corporal entre ambos no fue significativo (Gráfica 9).



Las mujeres tuvieron una tendencia a la obesidad superior a los hombres (80% vs 70,5% respectivamente, $p = 0,1$), haciendo hincapié en el hecho que el 9,1% de las mujeres presentaron obesidad mórbida no habiendo ningún varón con dicha obesidad. Estos resultados no se modificaron a lo largo de nuestro estudio (Gráfica 10).



Si consideramos un perímetro abdominal mayor de 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres como criterio para definir el síndrome de resistencia a la insulina, el 87,5% de las mujeres y el 65,6% de los varones cumplirían dichos criterios.

El índice cintura / cadera en los hombres fue superior que al de las mujeres en todas las fases del estudio ($p < 0,001$), no observándose diferencias significativas en la medida de la cintura y de la cadera entre género. La obesidad abdominal, considerando los intervalos de la *tabla 17*, estuvo presente en el 51,1% de los hombres y en el 75% de las mujeres.

A su vez, las mujeres tuvieron unos pliegues tricópicos en ambos brazos mayores al de los hombres en todos los periodos del estudio y de forma significativa, $p < 0,001$.

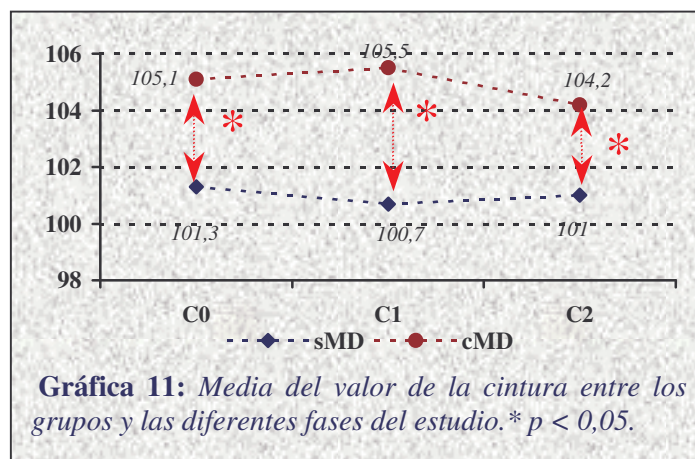
No se apreció diferencias entre el peso, talla e índice de masa corporal y los dos grupos de nuestro estudio, así como tampoco se apreció modificación significativa entre las diferentes fases (*Tabla 49*).

Tabla 49: Valores de las diferentes variables antropométricas (media \pm desviación típica) en función del grupo estudiado

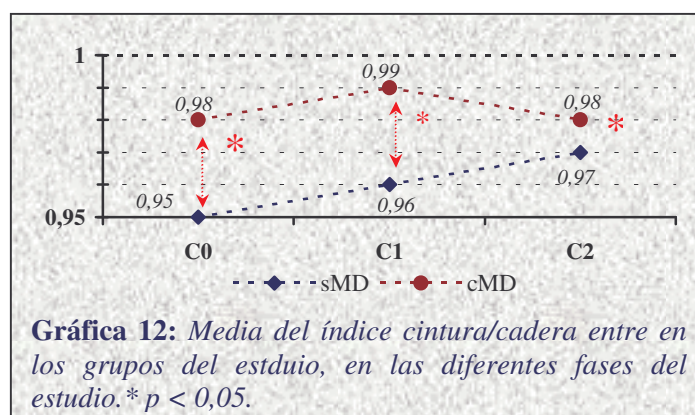
Variable	Fase	Grupos				p
		sMD		cMD		
		Media	DT	Media	DT	
Peso	C0	75,7	11,9	77,2	13,2	ns
	C1	75,9	11,5	77,4	13,6	ns
	C2	76,4	12,0	76,7	13,9	ns
Talla	-	158,3	9,0	156,6	9,3	ns
IMC	C0	30,3	5,0	31,5	4,8	ns
	C1	30,2	4,6	31,3	5,0	ns
	C2	30,0	4,6	31,1	5,3	ns
Cintura	C0	101,3	11,7	105,1	9,5	0,05
	C1	100,7	11,3	105,4	10,1	0,04
	C2	101,0	9,7	104,1	9,1	0,05
Cadera	C0	106,2	10,8	107,7	8,6	ns
	C1	105,1	9,9	106,5	8,9	ns
	C2	104,2	10,4	106,2	9,4	ns
I Cint/Cad	C0	0,95	0,06	0,98	0,07	0,05
	C1	0,96	0,07	0,99	0,06	0,02
	C2	0,95	0,07	0,98	0,05	0,04
PT Izq	C0	2,3	0,9	2,6	0,8	ns
	C1	2,2	0,9	2,5	0,9	ns
	C2	2,0	0,9	2,2	0,9	ns
PT Dch	C0	2,2	0,8	2,5	0,8	ns
	C1	2,0	0,8	2,4	0,9	ns
	C2	1,9	0,9	2,0	0,9	ns

ns: no significativo

Las personas que pertenecieron al grupo con macroangiopatía diabética tuvieron una cintura superior al grupo sin enfermedad vascular en todas las fases del estudio y de forma significativa ($p < 0,05$) (Gráfica 11).



No se observó diferencias significativas entre los valores de la cadera y la presencia o no de enfermedad vascular (Tabla 49). El índice cintura / cadera fue superior en el grupo con macroangiopatía diabética que en el grupo sin patología vascular, en todas las fases del estudio y de forma significativa (Gráfica 12).



No se demostró otras diferencias significativas de las variables antropométricas entre ambos grupos estudiados (Tabla 49).

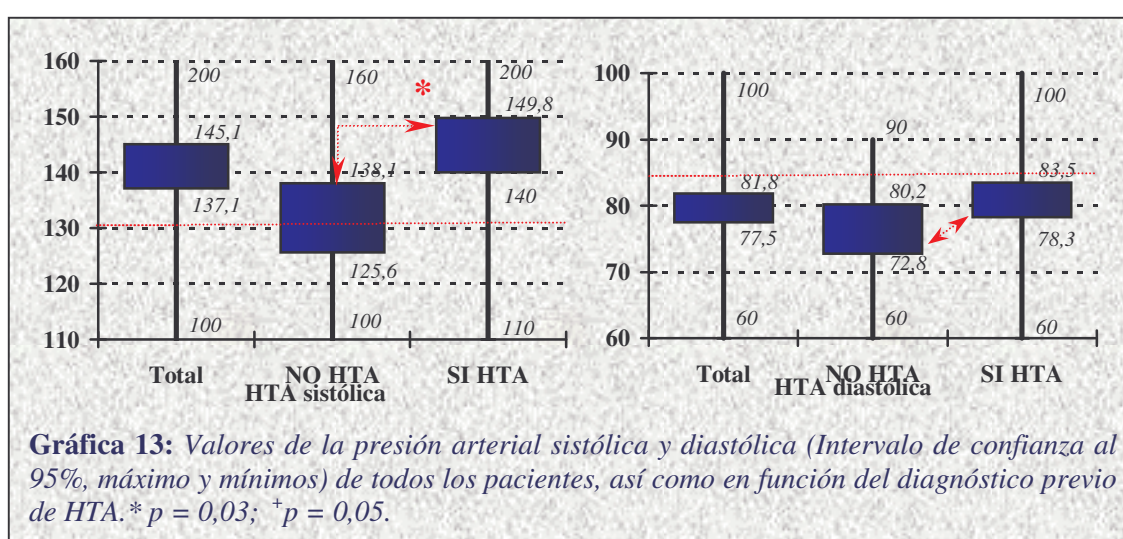
3.4.2. Presión arterial.

a. Valor de la presión arterial en la consulta.

Como anteriormente referimos, el 73,3% de los pacientes fueron hipertensos mientras que en el 26,7% eran normotensos. De los 27 individuos no hipertensos en dos casos se diagnosticó hipertensión arterial según el programa de salud.

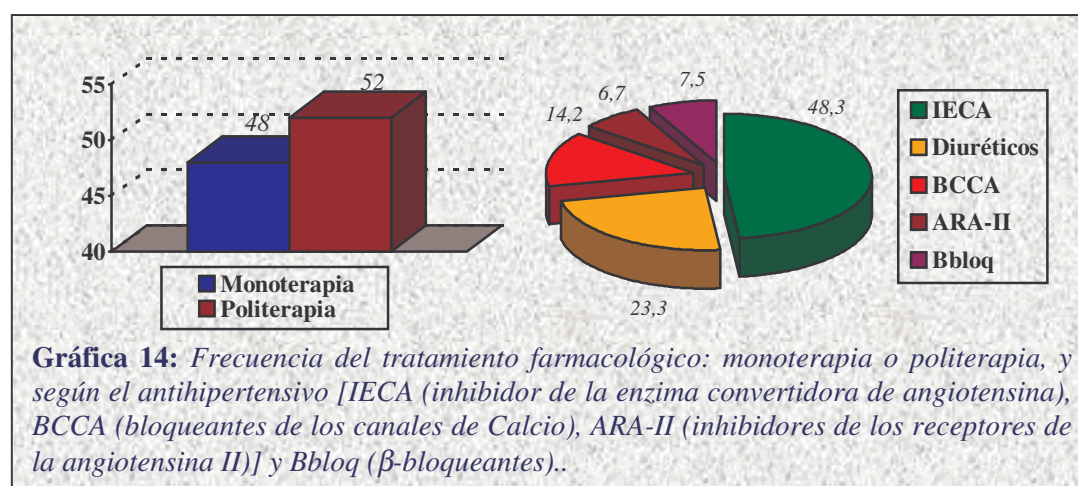
La determinación de la presión arterial sistólica en el control basal ($141,1 \pm 19,2$ mmHg) fue superior al objetivo terapéutico en el 70,3% de los pacientes. La presión arterial diastólica ($79,6 \pm 10,1$ mmHg) fue superior al objetivo terapéutico en el 49,5% de las personas incluidas en nuestro estudio (Gráfica 13).

El grupo de pacientes hipertensos de nuestro estudio presentó valores de presión arterial sistólica y diastólica superiores (PAS: $144,9 \pm 19,4$; PAD: $80,9 \pm 10,3$, en mmHg), de forma significativa ($p < 0,05$), que aquellas que no eran hipertensas (PAS: $131,9 \pm 15,5$; PAD: $76,5 \pm 9,1$, en mmHg), como se aprecia en la gráfica 13.



b. Tratamiento de la hipertensión arterial.

El fármaco antihipertensivo más empleado por nuestros pacientes hipertensos en un 48,3% fue los inhibidores del enzima convertidora de la angiotensina (IECAs). La asociación de dos o más fármacos antihipertensivos fue el tratamiento más utilizado por nuestros pacientes hipertensos en todas las fases del estudio (Gráfica 14).



No se apreció diferencias significativas cuando se analizaron según el género y cuando se determinó con respecto a la presencia o no de macroangiopatía diabética (Tabla 50).

Tabla 50: Frecuencia del tratamiento farmacológico antihipertensivo según el grupo.

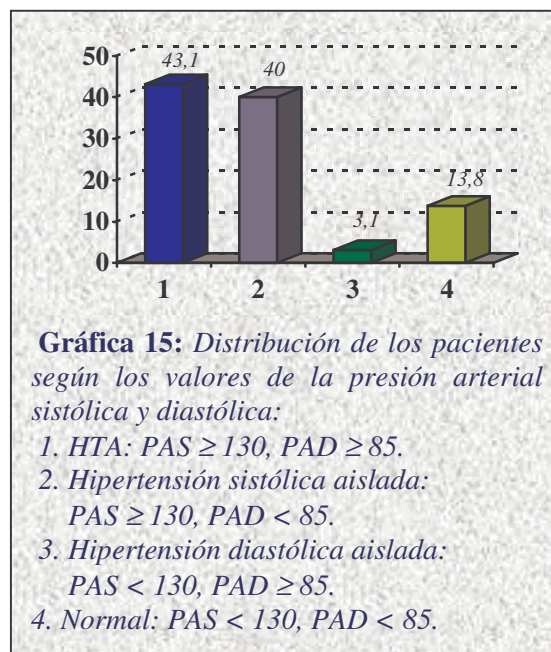
Tratamiento		sMD			cMD		
		C0	C1	C2	C0	C1	C2
Fármaco	IECA	45,9	48,6	47,3	47,5	46,5	46,5
	Diuréticos	25,3	23,5	24,5	24,1	24,6	23,7
	β Bloq	8,5	7,7	8,2	8,9	8,4	8,9
	BCCa	14,5	14,0	13,2	13,5	14,0	14,0
	ARA-II	5,8	6,2	6,8	6,0	6,5	6,9
Asociación	Monoterapia	49	52	48	45	43	44
	Politerapia	51	48	52	55	57	56

c. Control de la hipertensión arterial en la consulta.

El objetivo terapéutico del control de la presión arterial (130/85 mmHg) se produjo en el 13,8% de los pacientes hipertensos, no modificándose a lo largo del periodo del estudio.

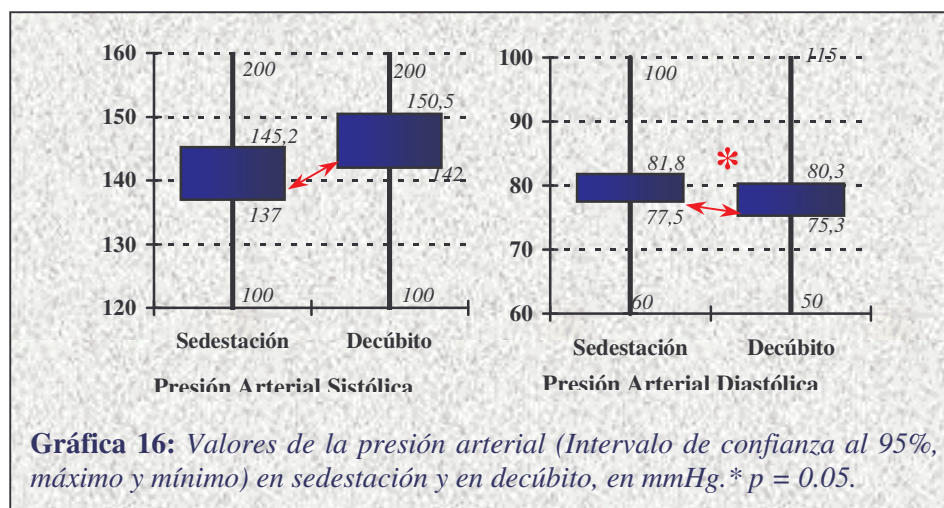
En el 43,1% se produjo un incremento de la presión arterial sistólica y diastólica, en un 40% hubo una presión arterial sistólica aislada y en un 3,1% una presión arterial diastólica aislada, como se aprecia en la gráfica 15.

Estos valores no se modificaron a lo largo del estudio.



d. Relación de presión arterial en sedestación y en bipedestación.

La presión arterial sistólica en decúbito supino ($146,3 \pm 20$ mmHg) fue superior que las mediciones en sedestación ($141,1 \pm 19,2$ mmHg), en tanto que la presión arterial diastólica en decúbito supino ($77,8 \pm 11,7$ mmHg) fue inferior a las cifras en sedestación ($79,6 \pm 10,1$ mmHg) de forma significativa ($p = 0,05$) (Gráfico 16).



No se apreciaron diferencias significativas cuando se analizaron los valores de presión arterial en sedestación o en decúbito supino según el género o en función de la presencia o no de macroangiopatía diabética (Tabla 51).

Tabla 51: Cifras de presión arterial (PA) sistólica y diastólica, expresados en mm de Hg, en sedestación y en decúbito supino el género y el grupo estudiado.

		Género					Macroangiopatía diabética				
		Hombre		Mujer		p	sMD		cMD		p
		media	DT	media	DT		media	DT	media	DT	
PA sistólica	Sedestación	138,1	17,7	143,1	20,1	ns	142,7	20,2	139,1	17,8	ns
	Decúbito	144,7	19,6	147,5	20,4	ns	148,6	18,2	143,3	22,0	ns
PA diastólica	Sedestación	79,1	11,9	80,2	8,5	ns	80,6	9,5	78,5	10,9	ns
	Decúbito	77,9	12,7	77,7	10,9	ns	79,7	10,8	75,4	12,4	ns

3.4.3. Oscilometría.

En nuestro estudio no hubo diferencias significativas en la diferencia de la presión arterial en ambos miembros inferiores, ni tampoco se apreció diferencias según el género o la presencia de enfermedad vascular (Tabla 52).

Tabla 52: Valores de la oscilometría [media y desviación típica (DT)], expresados en mmHg, de miembro inferior derecho y el izquierdo, tanto de forma global como por los grupos estudiados.

	Total		Macroangiopatía diabética				p
	Media	DT	sMD		cMD		
			Media	DT	Media	DT	
Miembro inferior derecho	23,2	6,3	23,5	6,1	22,6	6,8	ns
Miembro inferior izquierdo	22,9	6,8	23,9	6,2	21,6	7,7	ns
p	ns		ns		ns		

4. Resultados de variables de laboratorio.

4.1. Resultados de bioquímica sanguínea.

4.1.1. Metabolismo hidrocarbonado.

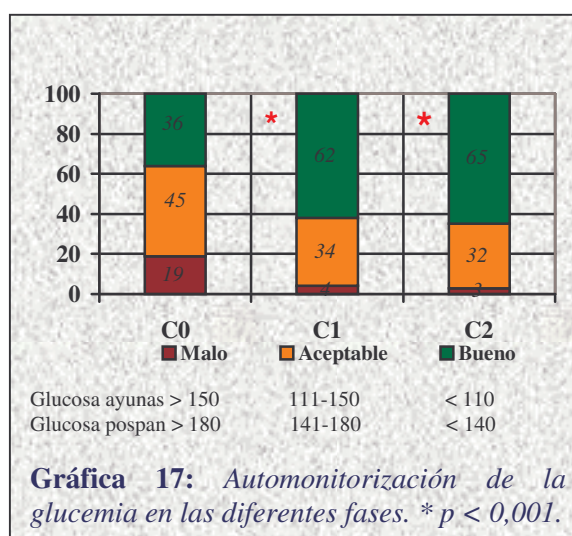
a. Tratamiento y automonitorización de la diabetes tipo 2.

Los antidiabéticos orales fueron el tratamiento más empleado por nuestros pacientes en todas las fases del estudio, como se expresa en la *tabla 53*. No se encontró diferencias en cuanto al tipo de tratamiento empleado y la presencia de macroangiopatía diabética.

Los controles de la glucemia tras automonitorización mejoraron durante las diferentes fases del estudio de forma significativa ($p < 0,001$), en el sentido de que el control “bueno” aumentó, aproximadamente, 1,75 veces en el periodo C1 y C2 con respecto al C0, como se aprecia en la *gráfica 17*. No hubo relación entre los controles de la glucemia con los diferentes grupos estudiados así como con el género.

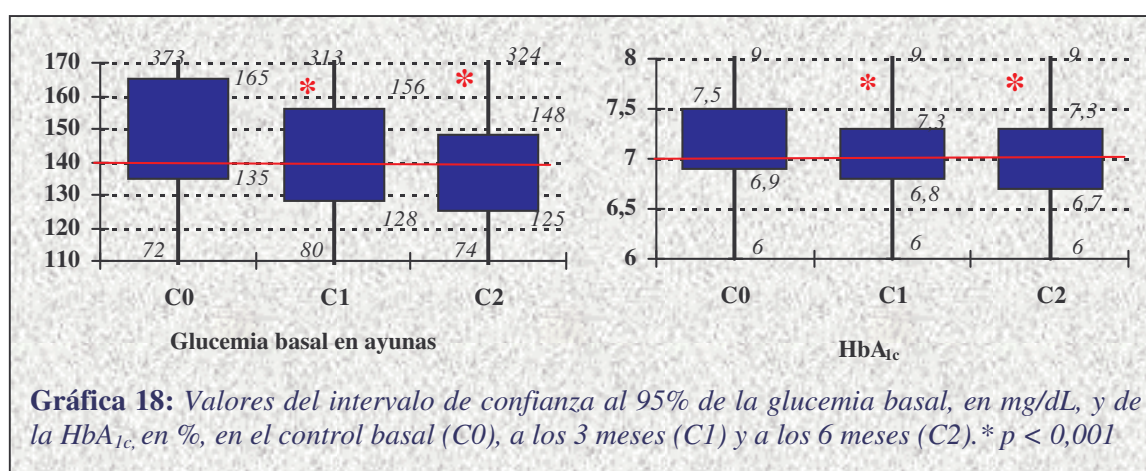
Tabla 53: Frecuencia, expresados en %, del tratamiento total.

Tratamiento	Total		
	C0	C1	C2
Dieta	7,9	7,9	7,9
ADO	54,5	49,9	47,2
Insulina	36,6	38,8	39,1
ADO + Insulina	1,0	3,4	5,8



b. Resultados del metabolismo hidrocarbonado.

Los valores de glucemia plasmática basal de nuestros pacientes descendieron de forma significativa ($p < 0,001$) a lo largo de los diferentes periodos del estudio (156, 146 y 135 mg/dL de media para los controles C0, C1 y C2). También se redujo la HbA_{1c} en todas las fases (7,3% de media en C0 y 7% en C1 y C2), $p < 0,001$ (*Gráfica 18*).



La cifra de glucemia basal de sangre periférica en el control basal se encontraba por encima del objetivo terapéutico, es decir, 140 mg/dL en el 64,4% de los pacientes, porcentaje que fue disminuyendo a lo largo del tiempo del estudio (C1 y C2) en casi 8 y 15 puntos porcentuales. Con respecto a la HbA_{1c} el 48% de los pacientes presentaron cifras superiores o iguales al 7% del objetivo terapéutico en los tres controles del estudio, por lo que no hubo modificación de los valores de la hemoglobina glicada (Tabla 54).

Tabla 54: Porcentaje (%), en cada control, del objetivo terapéutico del metabolismo hidrocarbonado.

		Glu		HbA _{1c}	
		< 140	≥ 140	< 7	≥ 7
Control	C0	35,6%	64,4%	42%	48%
	C1	44%	56%	42%	48%
	C2	50,5%	49,5%	41,5%	48,5%

Los pacientes con macroangiopatía diabética redujeron las cifras de glucosa basal en los controles C1 y C2 de forma significativa, $p < 0,02$. Sin embargo este último efecto no se apreció en el grupo sin enfermedad vascular, ya que mantuvieron constantes las cifras de glucemia a lo largo del estudio. No hubo cambio significativo con respecto a la HbA_{1c} y los grupos estudiados, así como tampoco el metabolismo hidrocarbonado y el género de los pacientes (Tabla 55).

En nuestro estudio pudimos comprobar como los valores de automonitorización de la glucemia diferían de los valores de la glucemia y de la HbA_{1c} del laboratorio.

Con respecto al objetivo terapéutico de la cifra de glucemia basal en sangre periférica menor de 140 mg/dL observamos en nuestro estudio que el porcentaje de pacientes que presentaron cifras de glucemia fuera de este objetivo fue descendiendo desde el control basal

hasta el control final en ambos grupos siendo significativo sólo en los pacientes que presentaron macroangiopatía diabética. Sin embargo, con respecto al objetivo terapéutico de la $HbA_{1c} < 7\%$, no se apreció cambios significativos en los diferentes grupos a lo largo del estudio, a pesar del descenso de la glucosa basal en el grupo con macroangiopatía (Tabla 56).

Tabla 55: Valores plasmáticos (media \pm desviación típica) de glucosa basal, expresados en mg/dL, y de la HbA_{1c} por género y por grupo.

		Género				p	Macroangiopatía				p
		Hombre		Mujer			sMD		cMD		
		Media	DT	Media	DT		Media	DT	Media	DT	
Glucosa basal	C0	165	51	167	60	ns	168	48	163	64	ns
	C1	153	47	159	49	ns	167	49	146	44	0,05
	C2	155	41	152	54	ns	164	52	142	40	0,02
p		< 0,001		< 0,001			ns		< 0,001		
HbA_{1c}	C0	7,1	1,4	7,3	1,7	ns	7,2	1,6	7,3	1,5	ns
	C1	6,9	1,2	7,2	1,4	ns	7,1	1,4	7,1	1,2	ns
	C2	6,9	1,3	7,1	1,4	ns	7,1	1,6	7,1	1,1	ns
p		ns		ns			ns		ns		

Tabla 56: Porcentaje del objetivo terapéutico del metabolismo hidrocarbonado según el grupo en cada control.

		Macroangiopatía	
		sMD	cMD
Glucosa basal ≥ 140 mg/dL	C0	70,3%	57,5%
	C1	62,7%	47,8%
	C2	62,7%	40,5%
HbA_{1c} ≥ 7 %	C0	42,6%	53,2%
	C1	46,3%	50%
	C2	51%	49,8%

4.1.2. Metabolismo lipoproteico.

a. Perfil lipoproteico de los pacientes en el control basal (C0).

Los valores del perfil lipoproteico de nuestros pacientes en el control basal (C0) están expresados en la tabla 57. Hay que indicar que en esta fase los pacientes no tomaban medicación hipolipemiente.

Como se puede observar en la tabla 57 la media del colesterol total fue de 250 mg/dL, siendo de 171 mg/dL el valor de c-LDL y de 149 mg/dL la media del valor plasmático de triglicéridos, no apreciándose diferencias significativas en cuanto al género ni en cuanto a los

grupos que se estableció en nuestro estudio. En cuanto el género se demostró que las mujeres presentaron niveles de c-HDL superiores al de los hombres de manera significativa ($p = 0,008$). Como consecuencia de ello, los hombres tuvieron un peor perfil aterogénico que las mujeres ya que los cocientes CT/c-HDL, c-LDL/c-HDL (índices aterogénicos) fueron significativamente superiores, $p = 0,005$ (Tabla 57).

Tabla 57: Valores plasmáticos (media \pm desviación típica) de las lipoproteínas plasmáticas, expresados en mg/dL, e índices aterogénicos en el control basal (C0) por género y por grupo.

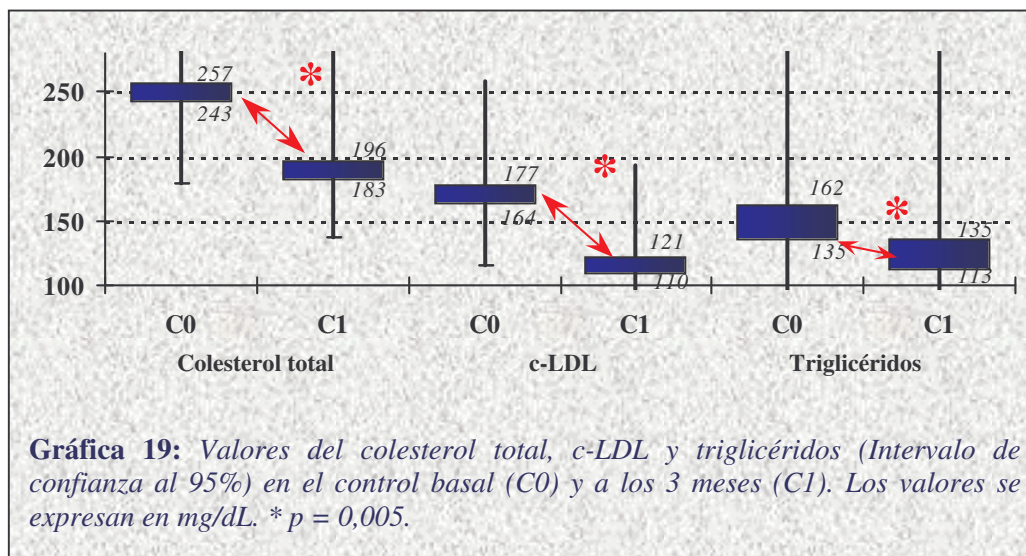
	Global		Género					Macroangiopatía				
			Hombre		Mujer		p	sMD		cMD		p
	Media	DT	Media	DT	Media	DT		Media	DT	Media	DT	
Colesterol total	250,2	35,4	249,2	37,4	251,1	34,0	ns	254,6	34,9	245,2	35,6	ns
c-LDL	171,1	31,0	172,7	31,9	169,8	30,6	ns	173,4	30,8	168,5	31,4	ns
c-HDL	49,2	12,6	45,5	10,7	52,2	13,3	0,008	49,4	13,7	49,0	11,4	ns
Triglicéridos	148,9	67,7	152,9	72,4	145,7	64,2	ns	158,8	75,9	137,9	55,5	ns
Apo A1	121,9	19,5	119,5	15,6	123,3	21,9	ns	125,6	21,5	116,5	15,5	ns
Apo B	113,7	22,8	115,9	22,1	112,4	22,9	ns	96,4	20,8	96,7	19,8	ns
Lp (a)	50,7	46,6	51,4	47,4	50,3	47,6	ns	54,3	47,8	45,5	40,6	ns
CT/c-HDL	5,3	1,2	5,6	1,1	5,0	1,1	0,005	5,4	1,2	5,2	1,1	ns
c-LDL/c-HDL	3,6	0,9	3,9	0,9	3,4	0,9	0,006	3,7	0,9	3,6	0,9	ns
ApoB/ApoA1	0,9	0,3	0,9	0,2	0,9	0,3	ns	0,9	0,3	1,0	0,2	ns

No se demostró relación significativa entre el metabolismo lipoproteico y los dos grupos de nuestro trabajo de investigación.

b. Modulación del perfil lipoproteico en el primer control terapéutico (C1).

Después de 3 meses de tratamiento con 20 mg de simvastatina al día, se obtuvo una reducción significativa de las diferentes lipoproteínas ($p < 0,005$), como se expresa en la gráfica 19:

- Descenso de un 23,5% del colesterol total.
- Reducción de un 31,3% de los niveles de c-LDL.
- Disminución de un 10% de los triglicéridos.
- No se modificaron los niveles plasmáticos de c-HDL.
- Descenso de un 13% de la apo B.
- Incremento de un 12% de la Lp (a).



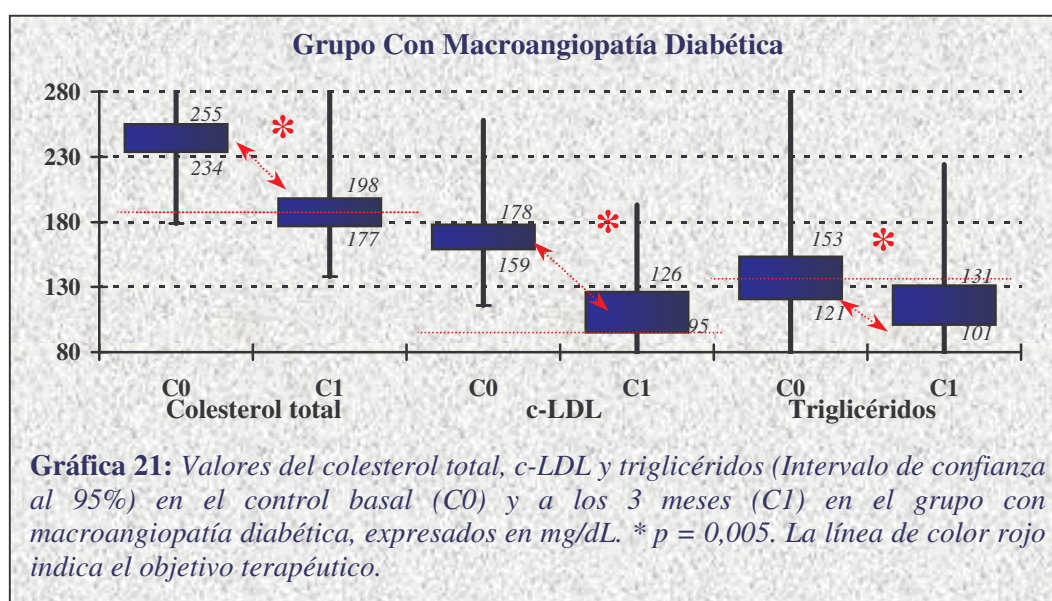
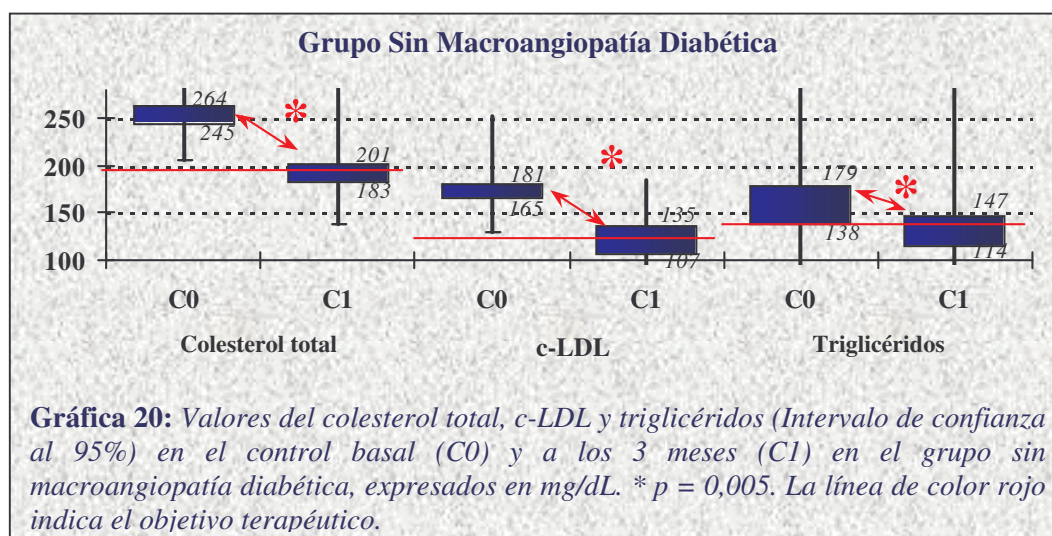
El efecto de la simvastatina en cuanto a la reducción del perfil lipoproteico fue similar en ambos géneros en el primer control terapéutico (C1). Sin embargo observamos una diferencia según el género ya que produjo un incremento de los niveles de c-HDL en los varones de un 8% y un descenso de un 4% en las mujeres, siendo significativo dicho efecto ($p < 0,004$). Debido al comportamiento diferente de la simvastatina sobre los niveles plasmáticos de c-HDL según el género, se observó una reducción significativa del índice aterogénico en el varón con respecto al de la mujer (Tabla 58).

Tabla 58: Valores de las diferentes lipoproteínas e índices aterogénicos (media \pm desviación típica) en el control C1 (3 meses) global y según género y la proporción de modulación (%) entre el control terapéutico (C1) y el control basal (C0).

	Global			Género						p
	Media	DT	%	Hombre			Mujer			
				Media	DT	%	Media	DT	%	
Colesterol total	190,3	31,4	-23	191,1	29,1	-23	189,7	33,2	-23	ns
c-LDL	116,1	27,6	-31	117,0	27,1	-31	115,5	28,2	-31	ns
c-HDL	48,9	13,5	1	48,6	14,7	8	49,2	12,6	-4	0,004
Triglicéridos	124,4	54,9	-10	125,3	63,6	-16	123,8	48,0	-6	ns
Apo A1	126,5	23,8	4	122,5	24,0	3	128,8	24,1	5	ns
Apo B	96,5	20,0	-13	100,6	19,6	-11	94,1	20,4	-15	ns
Lp (a)	56,8	52,3	12	51,9	42,3	1	59,6	58,4	18	ns
CT / HDL	4,1	0,9	-21	4,1	1,0	-26	3,9	0,8	-18	0,03
LDL / HDL	2,5	0,7	-29	2,6	0,8	-33	2,4	0,7	-25	0,05
Apo B / Apo A1	0,8	0,2	-13	0,8	0,1	-18	0,7	0,2	-12	ns

Los niveles plasmáticos del metabolismo lipoproteico fueron semejantes para cada grupo estudiado (sin o con macroangiopatía diabética). La reducción del colesterol total fue similar en ambos grupos (sMD: 24%; cMD: 22 %), así como la disminución del c-LDL

(sMD: 33%; cMD: 30 %) y de triglicéridos (sMD: 13%; cMD: 8%), como se aprecia en las gráficas 20 y 21.



En un 95% de las personas incluidas en el grupo sin macroangiopatía diabética alcanzó el objetivo terapéutico de niveles plasmáticos inferiores de c-LDL a 130 mg/dL. El resto, 3 personas, al no alcanzar dicho nivel se duplicó la dosis de simvastatina a 40 mg/dL.

En el grupo con macroangiopatía diabética, representado en la gráfica 21, el 43% de los pacientes alcanzaron el objetivo terapéutico de c-LDL inferior a 100 mg/dL. Por ende, se tuvo que duplicar la dosis de simvastatina a 40 mg/día en 27 personas de este grupo.

c. Modulación del perfil lipoproteico en el segundo control terapéutico (C2).

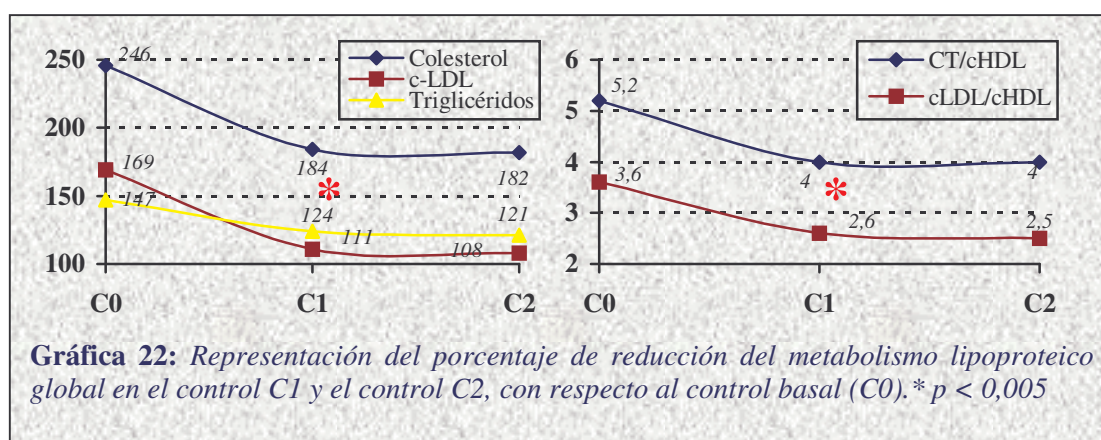
71 de los 101 pacientes continuaron con 20 mg al día de simvastatina desde el control inicial (C0) al control terapéutico final (C2) y a 30 diabéticos tipo 2 se le duplicó la dosis a 40 mg al día de simvastatina desde C1 a C2.

c.a. Influencia de la simvastatina a 20 mg al día sobre el perfil lipoproteico.

Los resultados globales en cuanto el metabolismo lipoproteico de los pacientes que acudieron a la consulta a los seis meses están expresados en la *tabla 59*. Como podemos observar en la *gráfica 22* la reducción de los valores plasmáticos del perfil lipoproteico a los 3 meses se mantuvo a los 6 meses, no habiendo diferencias significativas entre los dos últimos periodos.

Tabla 59: Valor global de las diferentes lipoproteínas e índices aterogénicos (media \pm desviación típica) en el control C0, C1 y C2 en los pacientes con dosis diaria de 20 mg de simvastatina.

	Control					
	C0		C1		C2	
	Media	DT	Media	DT	Media	DT
<i>Colesterol total</i>	246,6	35,1	184,6	25,9	181,8	29,1
<i>c-LDL</i>	168,5	29,9	111,0	23,8	108,3	23,0
<i>c-HDL</i>	48,6	11,5	48,4	11,9	50,1	12,2
<i>Triglicéridos</i>	146,7	66,3	123,8	53,9	120,6	54,5
<i>Apo A1</i>	120,3	16,4	125,2	19,0	125,3	17,8
<i>Apo B</i>	107,2	22,2	92,3	20,4	91,8	21,2
<i>Lp (a)</i>	50,7	46,6	54,3	51,5	55,8	42,5
<i>CT / c-HDL</i>	5,2	1,1	4,0	0,9	4,0	1,0
<i>c-LDL / c-HDL</i>	3,6	0,9	2,6	0,9	2,5	0,9
<i>Apo B / Apo A1</i>	0,9	0,2	0,7	0,2	0,7	0,1



Gráfica 22: Representación del porcentaje de reducción del metabolismo lipoproteico global en el control C1 y el control C2, con respecto al control basal (C0). * $p < 0,005$

Al analizar nuestros resultados según el género y el grupo, tampoco se evidenciaron diferencias significativas en cuanto el metabolismo lipoproteico tras 3 y 6 meses del tratamiento.

c.b. Influencia de la simvastatina a 40 mg al día sobre el perfil lipoproteico.

De los 30 pacientes analizados con esta dosis de fármaco, 3 no presentaron enfermedad vascular y 27 pertenecían al grupo con macroangiopatía diabética.

Al comparar los efectos hipolipemiantes de 40 mg al día de simvastatina con el control inicial (C0) observamos que existe un mayor descenso de los niveles plasmáticos de lípidos:

- Reducción en un 31% del colesterol total.
- Disminución en un 41% de los niveles de c-LDL.
- Descenso en un 23% de los niveles de triglicéridos.
- No se apreció cambios en los niveles plasmáticos de c-HDL.
- Reducción del 25% de la apo B.
- Incremento de la Lp (a) en un 3%.

Por todo ello, se produjo una mayor reducción del perfil aterogénico entre las diferentes fases del estudio (C0, C1 y C2) que fue estadísticamente significativa ($p < 0,005$). (Tabla 60).

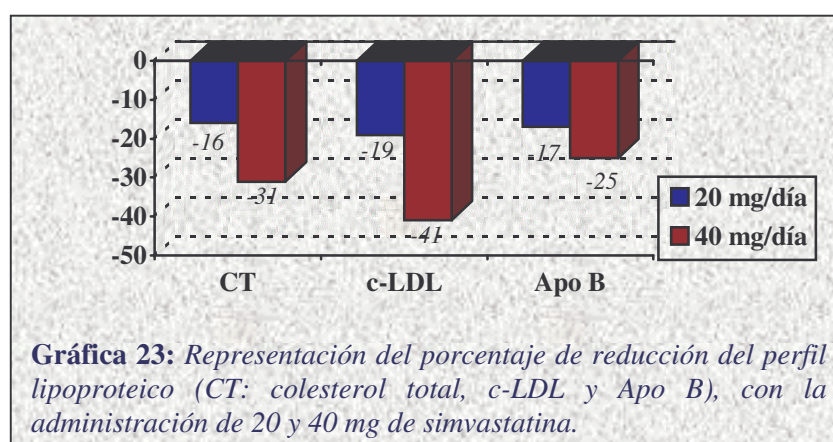
Tabla 60: Valor de las diferentes lipoproteínas e índices aterogénicos (media \pm desviación típica) en el control C0, C1 (dosis de 20 mg de simvastatina) y C2 (dosis de 40 mg de simvastatina) % de reducción comparado con el control anterior.

	Fases del estudio							
	C0		C1 (20 mg)			C2 (40 mg)		
	Media	DT	Media	DT	% (1-0)	Media	DT	% (2-1)
Colesterol total	275	27	232	34	-16	189	23	-18*
c-LDL	192	27	156	18	-19	113	15	-27*
c-HDL	53	18	52	19	-1	54	17	8
Triglicéridos	147	59	118	69	-20	112	47	-6
Apo A1	126	28	130	36	3	133	35	4
Apo B	132	13	109	14	-17	99	15	-25*
Lp (a)	63	40	64	35	7	65	29	9
CT/cHDL	5,5	1,1	4,7	0,8	-13	3,7	0,7	-19*
cLDL/cHDL	3,9	1,0	3,2	0,7	-15	2,2	0,5	-28*
Apo B/Apo A1	1,1	0,3	0,9	0,2	-19	0,8	0,3	-16

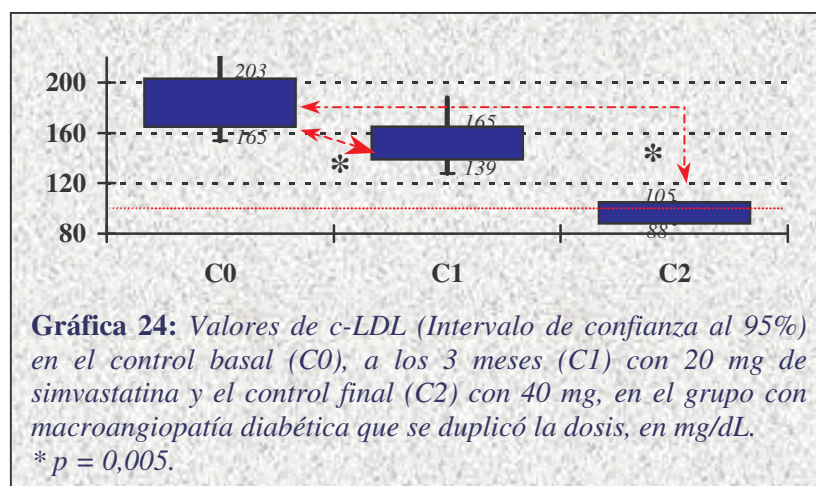
* $p < 0,005$, al comparar C2 con C1

No se apreció un cambio entre la modulación del metabolismo lipoproteico y el género o los dos grupos del trabajo de investigación en relación con la dosis de simvastatina.

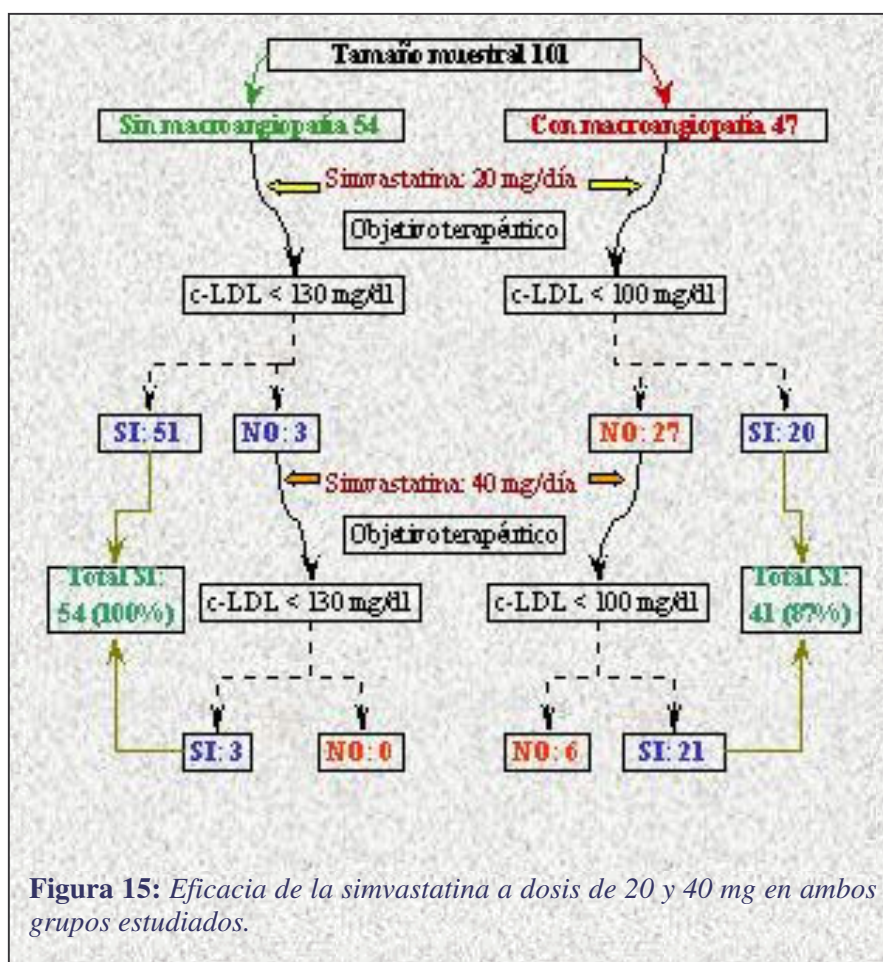
En cuanto el metabolismo lipoproteico (*Gráfica 23*) se produjo una reducción en los valores plasmáticos de colesterol total, de c-LDL y de Apo B en el control terapéutico C1 con 20 mg de simvastatina como en el C2 con 40 mg de simvastatina al día. En el control terapéutico C1 hubo un descenso del colesterol total del 16% el cual se incrementó en el periodo C2 al 31% (un 18% más que en el periodo C1), así como una reducción del c-LDL de un 19% en el primer control y un 41% en el segundo control (27% respecto al periodo C1). Finalmente observamos que se produjo un descenso de los niveles plasmáticos de Apo B en el control terapéutico C1 de un 17% y de un 25% en el C2 (25% respecto al periodo C1). No se apreció una modificación de los niveles plasmáticos de triglicéridos ni c-HDL.



Se consiguió el objetivo terapéutico de niveles de c-LDL inferior a 130 mg/dL en las 3 personas sin macroangiopatía diabética en las que se duplicó la dosis de simvastatina. Y con respecto a las 27 personas con macroangiopatía diabética que se duplicó la dosis, 21 tuvieron cifras de c-LDL inferiores al objetivo terapéutico de 100 mg/dL (78%), mientras que en 6 pacientes presentaron cifras superiores (*Gráfica 24*).

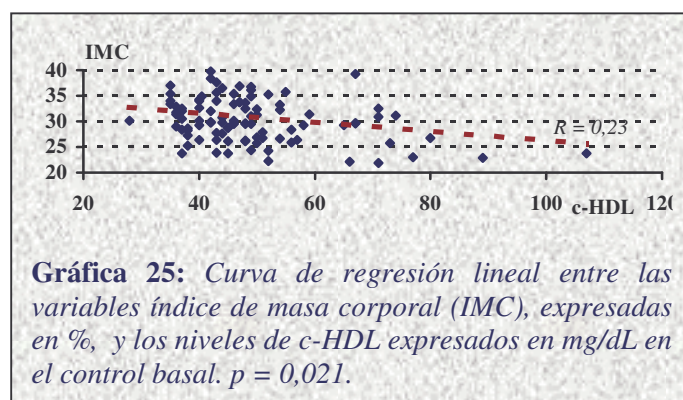


d. Resumen en figura de la eficacia de la simvastatina en pacientes diabéticos tipo 2 con hipercolesterolemia.

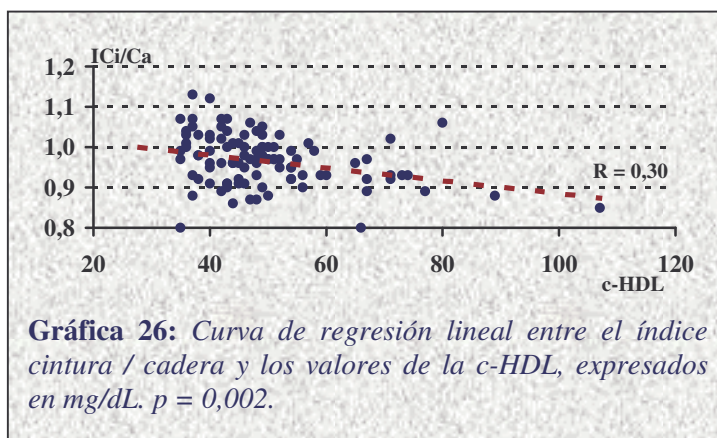


e. Relación datos antropométricos y metabolismo lipoproteico.

Nuestros resultados demostraron que existía una correlación inversa en el control inicial, estadísticamente significativa ($p = 0,021$), entre los valores de c-HDL y el índice de masa corporal (IMC), así como con el peso (Gráfico 25).



También, en el control basal, se apreció una correlación negativa entre el diámetro de la cintura, cadera y el índice cintura/cadera (ICi/Ca) con c-HDL, $p < 0,001$ (Gráfica 26).



A su vez obtuvimos una correlación negativa entre los niveles plasmáticos de c-HDL con el peso, diámetro de la cintura y la cadera, ($p < 0,001$).

Se comprobó que las correlaciones anteriores se produjeron en las siguientes consultas, tanto en el control terapéutico C1 como en el control terapéutico final (C2). No se demostró otra relación entre los datos antropométricos y el metabolismo lipídico, así como tampoco cuando se determinaron según el género y los diferentes grupos del estudio.

4.1.3. Otras determinaciones de la bioquímica sanguínea.

Los valores plasmáticos de las diferentes variables analizadas en el presente estudio no se modificaron a lo largo de los diferentes controles. No se apreció diferencias según el género o los grupos del trabajo de investigación.

Las aminotransferasas hepáticas (GOT y GPT) presentaron niveles plasmáticos semejantes durante todo el estudio; no hubo diferencias por género ni por grupos estudiados. Los valores plasmáticos de la creatinfosfoquinasa (CK) no se modificaron a lo largo del trabajo de investigación, no encontrándose diferencias por género o según la presencia o no de enfermedad vascular.

4.1.4. Excreción urinaria de albúmina.

a. Microalbuminuria.

En nuestro estudio 85 pacientes presentaron una excreción renal de albúmina inferior a 300 mg al día. De éstos el 16,7% mostraron una microalbuminuria patológica en el control basal (C0), reduciéndose al 13% en el control terapéutico final (C2). A lo largo del trabajo de investigación se produjo una disminución media del 17,7% de microalbuminuria, la cual aconteció en el 92,7% de los pacientes de manera significativa ($p = 0,05$) (Tabla 61). La excreción urinaria de albúmina no se relacionó con el género, grupo del estudio u otra variable del trabajo de investigación.

Tabla 61: Valores de la mediana y percentiles de microalbuminuria en los controles basal (C0) y final (C2), expresados en mg al día.

		Mediana	Percentiles		
			25	50	75
Microalbuminuria	C0	8,3	4,0	8,3	19,8
	C2	6,0	3,1	6,0	13,5

b. Proteinuria.

Por lo contrario, 16 personas presentaron una excreción de albúmina en orina superior a 300 mg al día en el control inicial (C0). Se produjo una reducción del 2% de los niveles urinarios de albúmina en estos pacientes, no apreciándose relación según el género, grupo o con otra variable del estudio (Tabla 62).

Tabla 62: Proteinuria, los valores son expresados como la media \pm desviación típica (DT) en mg/día, global y según los grupos, en el control basal (C0) y final (C2)

		Macroangiopatía diabética						
		Media DT		sMD		cMD		p
				Media	DT	Media	DT	
Proteinuria	C0	1321	991	964	870	1678	1025	ns
	C2	1248	1031	806	749	1690	1128	ns

4.1.5. Fibrinógeno.

Los niveles plasmáticos de fibrinógeno no se modificaron en el transcurso de las diferentes fases del estudio. No se apreció correlación según el género o el grupo.

4.2. Resultados de Biología Molecular.

4.2.1. Polimorfismo del gen de la apolipoproteína C-III.

a. Resultados globales.

Se determinó el polimorfismo genético de la apolipoproteína C-III de 99 pacientes; dos pacientes no se pudieron determinar dicho polimorfismo, uno por exitus y el segundo por la pérdida de la muestra sanguínea. El 85% de los pacientes tenían un genotipo S1S1, mientras que el 15% presentaron el genotipo S1S2 (Gráfica 27).

No hubo diferencias significativas en cuanto al polimorfismo de la apo C-III en cuanto al género, edad y/o presencia de enfermedad vascular (Tabla 63).

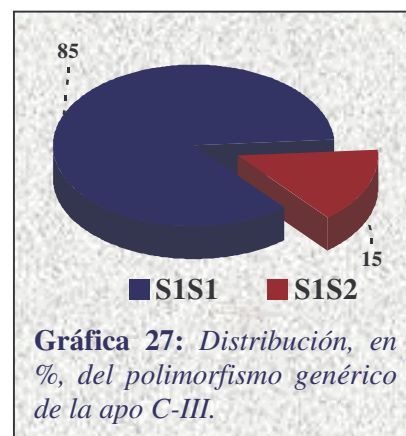


Tabla 63: Distribución por género, grupo y edad (media \pm desviación típica), según el polimorfismo de la apolipoproteína C-III.

	n	Género (%)			Grupos (%)			Edad (años)
		Hombre	Mujer	p	sMD	cMD	p	
S1S1	85	43,5	56,5	ns	52,9	47,1	ns	65 \pm 7,9
S1S2	14	57,1	42,9	ns	57,1	42,9	ns	66 \pm 10

No encontramos diferencias significativas entre el polimorfismo de la apo C-III y los datos antropométricos, el metabolismo hidrocarbonado, lipídico y el resto de las variables incluidas en nuestro estudio, en las diferentes las fases del trabajo de investigación (Tabla 64).

Tabla 64: Valores del metabolismo hidrocarbonado y lipídico, los valores son expresados en mg/dL como la media \pm desviación típica, en el control basal según el polimorfismo genético de la apo C-III.

	S1S1		S1S2		p
	Media	DT	Media	DT	
<i>Colesterol total</i>	251	35	242	38	ns
<i>c-LDL</i>	172	31	168	30	ns
<i>c-HDL</i>	50	13	47	8	ns
<i>Triglicéridos</i>	149	63	135	77	ns
<i>Glucosa basal</i>	170	57	143	46	ns
<i>HbA_{1c}</i>	7,4	1,5	6,6	1,8	ns

Se analizó la respuesta terapéutica hipolipemiente de la simvastatina en función del genotipo de la apo C-III (Tabla 65) y no se obtuvo diferencias significativas a excepción de que los individuos que presentaban el genotipo S1S2 tuvieron un incremento en los niveles plasmáticos de c-HDL al final del estudio ($p = 0,05$).

Tabla 65: Diferencia en cuanto el metabolismo lipídico, expresado en % de la media \pm desviación típica, en función del genotipo de la apo C-III entre el control basal y final.

	S1S1		S1S2		P
	Media	DT	Media	DT	
Colesterol total	-26	11	-27	10	ns
c-LDL	-35	13	-39	11	ns
c-HDL	3	27	19	25	0,05
Triglicéridos	-12	33	-12	35	ns

De los 14 pacientes con el genotipo S1S2, en dos casos (14,3%) fue preciso duplicar la dosis de simvastatina en el control terapéutico a los 3 meses, por lo que en 12 casos la respuesta de reducción de los niveles plasmáticos de c-LDL se produjo con dosis de 20 mg de la estatina en estudio. En ambas personas en las que se duplicó la dosis se alcanzó el objetivo terapéutico.

Sin embargo en el grupo con el genotipo S1S1 hubo 28 pacientes (32,9%) en los que se tuvo que duplicar la dosis, alcanzando el objetivo terapéutico en el 78,6% de ellos, ya que 6 pacientes presentaban niveles de c-LDL elevados.

b. Resultados por género.

Con respecto al metabolismo hidrocarbonado y lipoproteico en función del género y del genotipo de la apolipoproteína C-III no se apreció diferencias significativas excepto en los niveles plasmáticos de c-HDL en el control basal de las mujeres que presentaron el genotipo S1S1 que fue superior al de los hombres, $p = 0,02$ (Tabla 66).

Tabla 66: Valores del metabolismo hidrocarbonado y lipídico (media \pm desviación típica) en el control basal según el polimorfismo genético de la apo C-III y el género. Los valores son expresados en mg/dl, salvo la HbA_{1c} que es expresado en %.

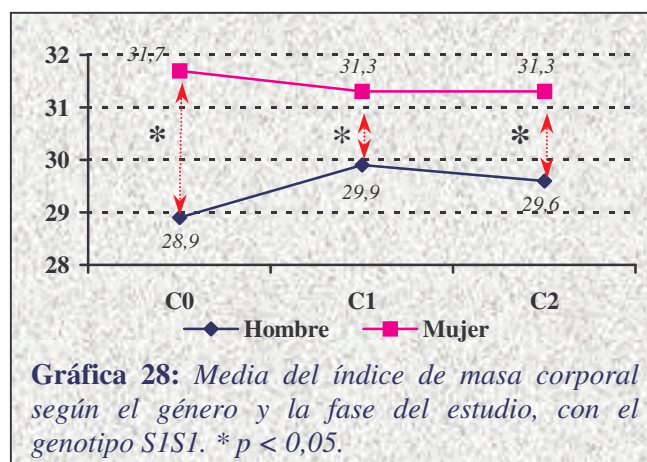
		S1S1				p	S1S2				p
		Hombre		Mujer			Hombre		Mujer		
		Media	DT	Media	DT		Media	DT	Media	DT	
Colesterol total	mg/dL	250	36	252	36	ns	244	47	241	27	ns
c-LDL	mg/dL	173	32	171	30	ns	171	31	163	32	ns
c-HDL	mg/dL	46	11	53	14	0,02	43	6	50	9	ns
Triglicéridos	mg/dL	155	68	146	61	ns	144	96	123	46	ns
Glucosa basal	mg/dL	169	53	172	61	ns	150	43	134	53	ns
HbA_{1c}	%	7,2	1,4	7,5	1,6	ns	6,8	1,4	6,5	2,3	ns

En el control terapéutico final tampoco se apreció diferencias significativas respecto al metabolismo hidrocarbonado y lipoproteico con respecto al género y al genotipo de la apolipoproteína C-III (Tabla 67).

Tabla 67: Valores del metabolismo hidrocarbonado y lipídico (media \pm desviación típica) en el control terapéutico final según el polimorfismo genético de la apo C-III y el género. Los valores son expresados en mg/dl, salvo la HbA_{1c} que es expresado en %.

		S1S1				p	S1S2				p
		Hombre		Mujer			Hombre		Mujer		
		Media	DT	Media	DT		Media	DT	Media	DT	
Colesterol total	mg/dL	183	30	184	27	ns	170	14	178	14	ns
c-LDL	mg/dL	112	20	108	21	ns	98	13	103	19	ns
c-HDL	mg/dL	49	16	51	12	0,02	51	5	58	15	ns
Triglicéridos	mg/dL	126	67	120	47	ns	95	28	106	31	ns
Glucosa basal	mg/dL	155	42	158	55	ns	159	46	105	24	0,04
HbA_{1c}	%	7	1,3	7,3	1,3	ns	6,7	1,2	6,4	2,2	ns

Las mujeres diabéticas de nuestro estudio con el genotipo S1S1 tenían un mayor índice de masa corporal (Gráfica 28) y un mayor tamaño de los pliegues tricicipitales que los hombres de forma significativa ($p < 0,05$). Los hombres, independientemente del genotipo, tuvieron el peso y la talla superior al de las mujeres de forma significativa, $p < 0,05$.



Los hombres con el genotipo S1S2 tuvieron peso y talla superior al de las mujeres de forma significativa ($p < 0,05$).

Estos resultados coincidieron con los resultados globales según el género descrito en puntos anteriores.

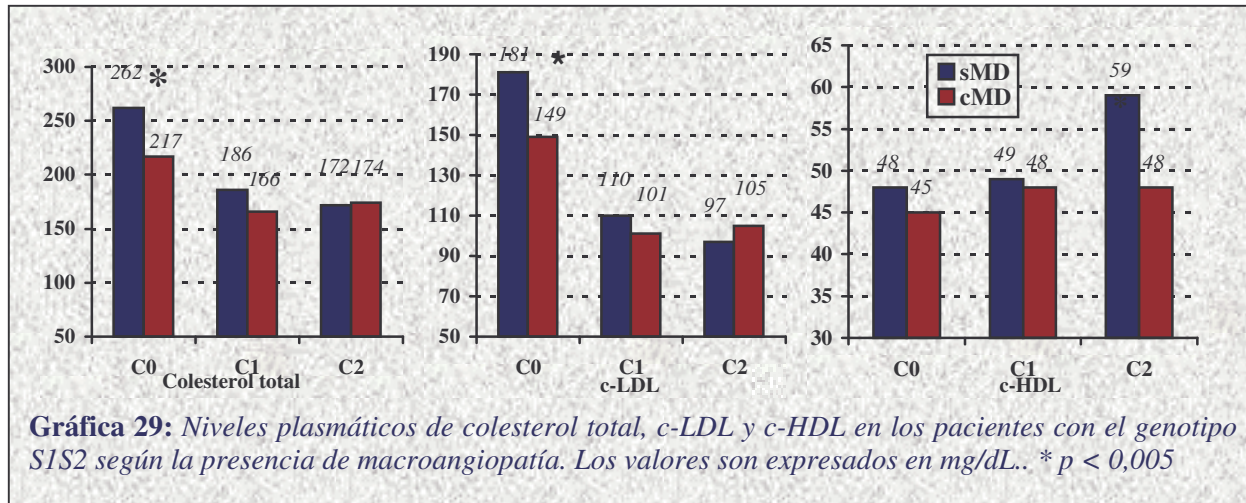
c. Resultados por grupo.

No se demostró la existencia de diferencias de distribución del polimorfismo de la apolipoproteína C-III según los dos grupos estudiados (Tabla 68).

Tabla 68: Número de casos y frecuencia del polimorfismo de la apolipoproteína C-III según los grupos estudiados: sin macroangiopatía (sMD) o con macroangiopatía diabética (cMD)

	S1S1	S1S2	p	Total
sMD	40 (86,9%)	6 (13,1%)	ns	46 (100%)
cMD	45 (84,9%)	8 (15,1%)	ns	53 (100%)

Nuestros resultados demostraron que las personas con el genotipo S1S2, que no presentaban macroangiopatía, tenían niveles plasmáticos de colesterol total y c-LDL más elevados con respecto a los que si tenían macroangiopatía en el control basal (C0). Sin embargo la administración de simvastatina produjo una respuesta hipolipemiante superior en el grupo sin macroangiopatía diabética (descenso del c-LDL 46 vs 29,8%, respectivamente) y $p < 0,001$, incluso en cuanto los niveles plasmáticos de c-HDL que se incrementaron en este grupo, $p < 0,005$, como se aprecia en la gráfica 29.



No observamos diferencias significativas en cuanto a la respuesta lipídica en los pacientes que presentaban el genotipo S1S1 en función de si presentaban o no macroangiopatía diabética.

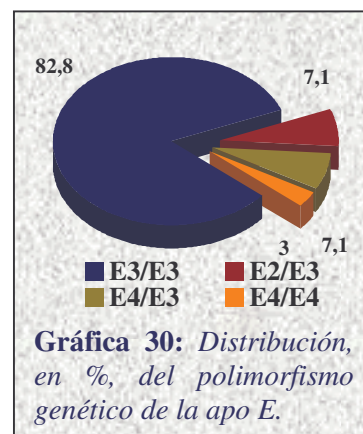
Se determinó las relaciones con respecto a los parámetros antropométricos o al resto de las variables de laboratorio según el polimorfismo de la apolipoproteína C-III y los grupos estudiados no apreciándose diferencias significativas.

4.2.2. Polimorfismo del gen de la apolipoproteína E.

a. Resultados globales.

En nuestra serie se determinó el polimorfismo genético de la apolipoproteína E en 99 personas. El genotipo más prevalente en nuestra serie fue el E3/E3, como se aprecia en la *gráfica 30*.

No hubo diferencias significativas en cuanto a la distribución por género, edad o presencia de macroangiopatía diabética según el polimorfismo de la apo E (*Tabla 69*).



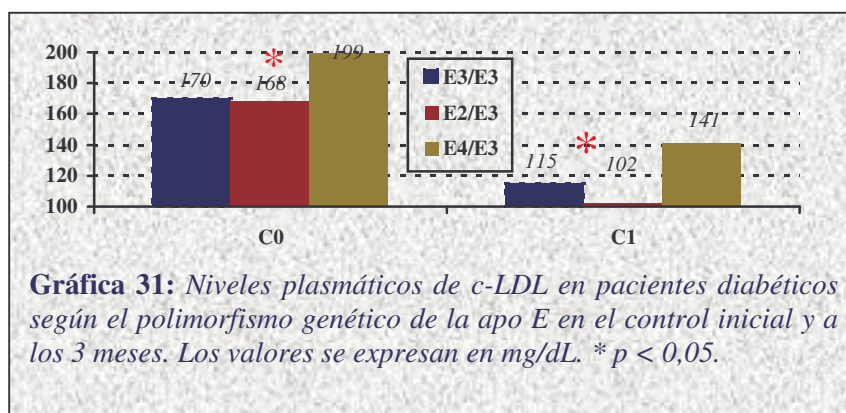
Gráfica 30: Distribución, en %, del polimorfismo genético de la apo E.

Tabla 69: Distribución del género, macroangiopatía diabética, en %, y edad (media \pm desviación estándar), en años según el polimorfismo de la apolipoproteína E.

	n	Género (%)			Grupo (%)		
		Hombre	Mujer	p	sMD	cMD	p
E3E3	82	44,4	55,6	ns	51,9	48,1	ns
E2E3	7	33,3	66,7	ns	66,7	33,3	ns
E4E3	7	83,3	16,7	ns	83,3	16,7	ns
E4E4	3	25	75	ns	25	75	ns

Debido a la escasa representación del genotipo E4/E4 y al comportamiento similar al genotipo E3/E4 se adicionó ambos genotipos.

Los pacientes diabéticos con el alelo E4 de nuestro estudio presentaron niveles superiores de c-LDL estadísticamente significativos ($p < 0,05$) que aquellas personas que no tenían dicho alelo, en el control basal y en control C1 tras 20 mg al día de simvastatina, como se aprecia en la *gráfica 31*.



Gráfica 31: Niveles plasmáticos de c-LDL en pacientes diabéticos según el polimorfismo genético de la apo E en el control inicial y a los 3 meses. Los valores se expresan en mg/dL. * $p < 0,05$.

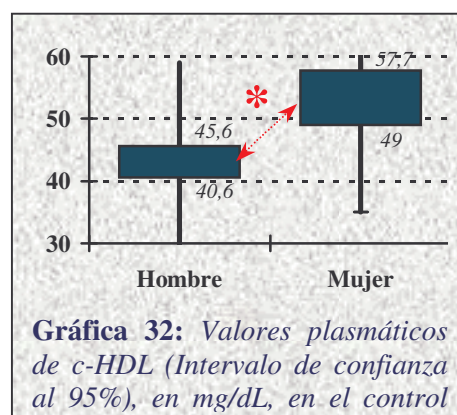
En el control terapéutico final se iguala los valores plasmáticos de las lipoproteínas al haber un mayor porcentaje de pacientes con el genotipo E4 en los que se duplicó la dosis de simvastatina, 6 de los 8 pacientes con el alelo E4.

No se apreció otra relación significativa con el resto de las variables analizadas.

b. Resultados por género.

Nuestros pacientes varones con el genotipo E3/E3 tuvieron el peso, la talla y el índice cintura/cadera superior al de las mujeres de manera significativa ($p < 0,001$). Las mujeres presentaron una medida del pliegue tricípital superior a los hombres, $p < 0,05$. No se apreció otra correlación entre el género y las variables antropométricas.

Se determinó la relación de las variables de laboratorio en personas con el genotipo E3/E3 según el género y no se encontró relación significativa con respecto al metabolismo hidrocarbonado, pero si con respecto al metabolismo lipoproteico, ya que las mujeres presentaron niveles más elevados de c-HDL en el control basal (C0) de forma significativa y, por tanto, mejor cociente colesterol total / HDL (Gráfica 32).



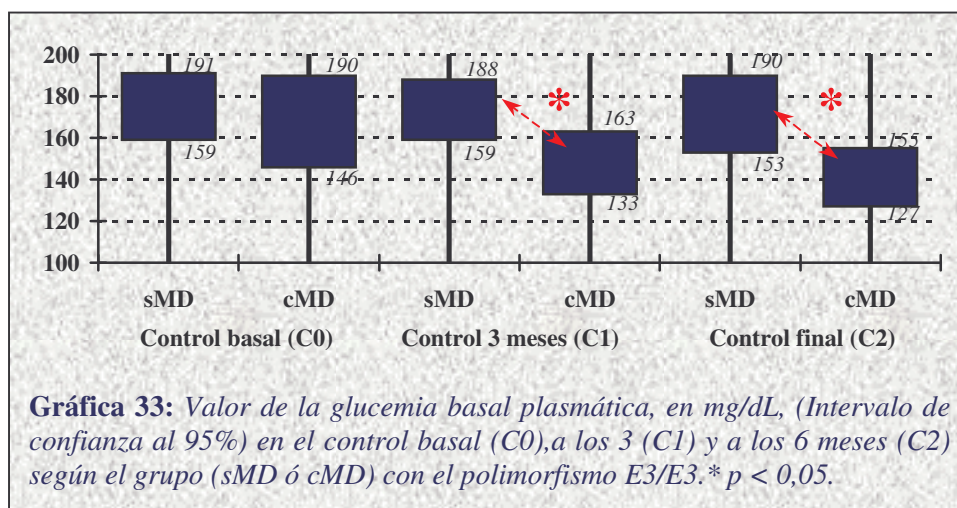
No se apreció otra correlación entre el género, el polimorfismo de la apolipoproteína E y el metabolismo lipoproteico o su modulación con el tratamiento hipolipemiente instaurado.

c. Resultados por grupo.

No se apreció diferencias en la distribución del polimorfismo de la apo E y la ausencia o presencia de enfermedad vascular de nuestros pacientes, como se aprecia en la *tabla 69*.

No se apreció otra relación entre los diferentes grupos estudiados y las variables antropométricas según el polimorfismo genético de la apo E.

Las personas con el genotipo E3/E3 y sin enfermedad vascular (sMD) tuvieron cifras de glucemia basal plasmática superiores en los controles C1 y C2 que el grupo con macroangiopatía diabética, $p < 0,05$ (Gráfica 33).



No se apreció diferencias significativas en el resto de las variables analizadas.

4.2.3. Polimorfismo del gen del receptor β_3 -adrenérgico.

Al igual que en la determinación de los anteriores polimorfismo, ésta se realizó en 99 pacientes. El genotipo predominante en nuestros pacientes diabéticos fue el homocigoto TT lo cual supuso el 88% de los pacientes, superior a la frecuencia del resto del polimorfismo del receptor β_3 -adrenérgico, como se aprecia en la gráfica 34.

No se encontró correlación entre el polimorfismo del receptor β_3 -adrenérgico y las diferentes variables de nuestro estudio de forma global, así como tampoco cuando se analizaron según el género o los grupos del trabajo de investigación (Tabla 70).

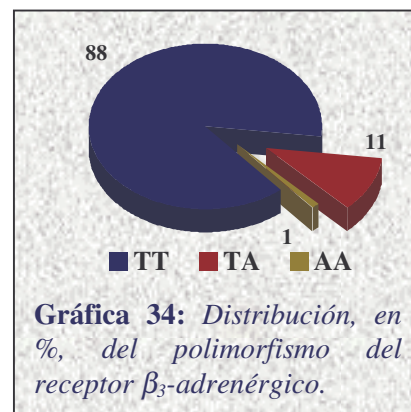


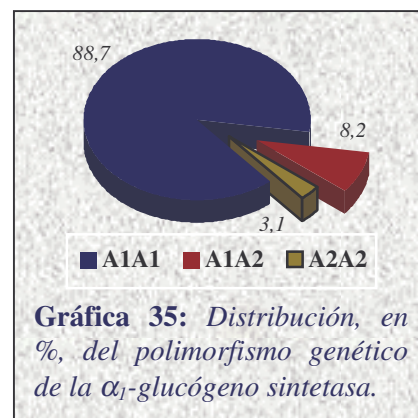
Tabla 70: Número de casos y frecuencia del polimorfismo del receptor de la β_3 -adrenérgico según los grupos..

	Macroangiopatía diabética		p
	sMD	cMD	
TT	48 (90,6%)	39 (84,8%)	ns
TA	5 (9,4%)	6 (13%)	ns
AA	-	1 (2,2 %)	ns
n	53	46	

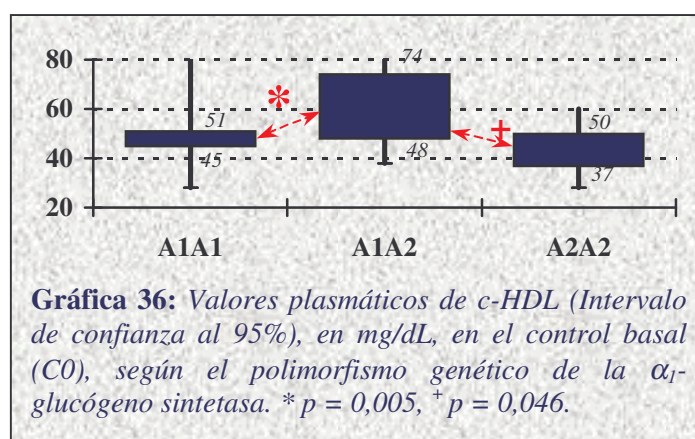
4.2.4. Polimorfismo del gen de la α_1 -glucógeno sintetasa.

De los 99 pacientes que se realizó el polimorfismo genético de la α_1 -glucógeno sintetasa, 89 presentaron el genotipo A1A1, siendo el resto de los genotipos menos frecuentes (Gráfica 35).

Las personas que presentaron el genotipo A1A2 tuvieron niveles plasmáticos significativos más elevados de c-HDL en el control inicial (C0) que los otros genotipos de la α_1 -glucógeno sintetasa, $p < 0,005$ (Gráfica 36).



Gráfica 35: Distribución, en %, del polimorfismo genético de la α_1 -glucógeno sintetasa.



Gráfica 36: Valores plasmáticos de c-HDL (Intervalo de confianza al 95%), en mg/dL, en el control basal (C0), según el polimorfismo genético de la α_1 -glucógeno sintetasa. * $p = 0,005$, + $p = 0,046$.

No existió otra relación entre dicho polimorfismo y el resto de las variables del estudio.

Al igual que aconteció con el resto de los polimorfismos analizados, las mujeres con el genotipo A1A2 tuvieron un índice de masa corporal superior al de los varones ($p < 0,05$), no apreciándose otra relación entre el polimorfismo genético de la α_1 -glucógeno sintetasa y el género. Tampoco se evidenció correlación entre la presencia o no de macroangiopatía diabética y el polimorfismo de la α_1 -glucógeno sintetasa (Tabla 71).

Tabla 71: Número de casos y frecuencia del polimorfismo de la α_1 -glucógeno sintetasa según los grupos estudiados: sin macroangiopatía (sMD) o con macroangiopatía diabética (cMD).

	Macroangiopatía diabética		p
	sMD	cMD	
A1A1	46 (88,5%)	42 (89,4%)	ns
A1A2	5 (9,6%)	3 (6,4%)	ns
A2A2	1 (1,9%)	2 (4,2%)	ns
n	52	47	

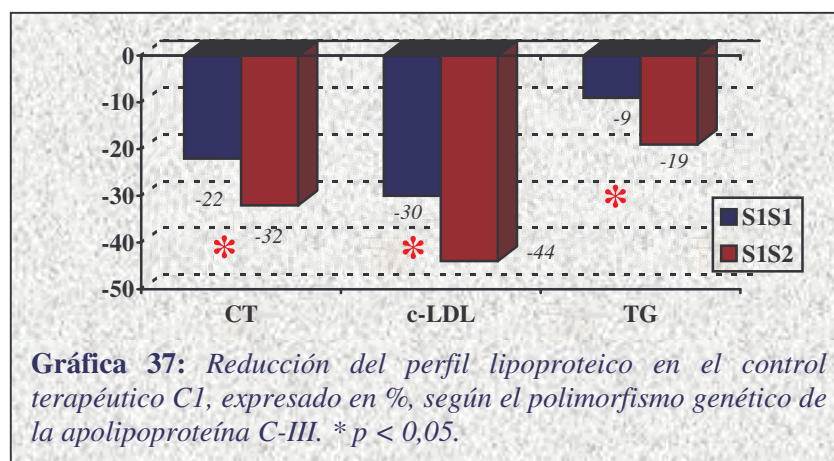
4.2.5. Respuesta hipolipemiante a la simvastatina en función de la apo C-III en el subgrupo de pacientes con los genotipos TT, A1A1 y E3E3

De las 99 a las personas que se les determinaron el polimorfismo genético de la apolipoproteína C-III se seleccionaron a 62 pacientes que presentaban el genotipo E3/E3 (apo E), A1/A1 (α -glucógeno sintetasa) y T/T (receptor β_3 -adrenérgico). No se apreció diferencias en cuanto la distribución por género, edad, presencia o no de macroangiopatía diabética y la distribución del genotipo de la apolipoproteína C-III (Tabla 72).

Tabla 72: Distribución por género, grupo y edad (media \pm desviación típica), según el polimorfismo de la apolipoproteína C-III, en pacientes con el genotipo E3/E3, A1/A1 y T/T.

	n	Género (%)			Grupos (%)			Edad (años)
		Hombre	Mujer	p	sMD	cMD	p	
S1S1	56	42,9	57,1	ns	53,6	46,4	ns	66 \pm 9
S1S2	6	66,7	33,3	ns	66,7	33,3	ns	62 \pm 14

En el control terapéutico a los 3 meses, las diabéticos tipo 2 con hiperlipemia con el genotipo S1S2 de nuestro estudio tuvieron una disminución significativa de los niveles plasmáticos de colesterol total, c-LDL y triglicéridos superior a los pacientes que presentaron el polimorfismo S1S1 del locus genético de la apo C-III, $p < 0,05$ (Gráfica 37).



En el control final (C2) los niveles de colesterol total y c-LDL fueron inferiores ya que se duplicó la dosis de simvastatina a los pacientes que no alcanzaron el objetivo terapéutico, por dicho motivo se igualaron los valores.

No se encontró diferencias en los niveles plasmáticos del metabolismo hidrocarbonado y lipoproteico en las diferentes fases del estudio, como se aprecia en la tabla 73.

Tabla 73: Valores del metabolismo lipoproteico (media \pm desviación típica) en las diferentes fases según el polimorfismo genético de la apo C-III.

		S1S1		S1S2		p
		Media	DT	Media	DT	
Colesterol total	C0	249	35	259	50	ns
	C1	192	33	175	30	ns
	C2	180	28	178	21	ns
c-LDL	C0	172	31	180	41	ns
	C1	119	27	101	36	ns
	C2	109	20	103	13	ns
Triglicéridos	C0	144	56	165	100	ns
	C1	125	57	126	71	ns
	C2	119	50	102	28	ns

Así mismo, no se evidenció relación entre el polimorfismo genético de la apolipoproteína C-III, en pacientes con el genotipo E3/E3, A1/A1 y T/T, el género o la presencia o no de macroangiopatía diabética con respecto a las variables analizadas y en todas las fases del estudio, a excepción de los niveles plasmáticos de glucosa basal en los controles terapéuticos C1 y C2 que fueron superiores en los pacientes sin enfermedad cardiovascular (Tabla 74).

Tabla 74: Valores del metabolismo hidrocarbonado y lipídico (media \pm desviación típica) en las diferentes fases según el polimorfismo genético de la apo C-III y el grupo. Los valores son expresados en mg/dl, salvo la HbA_{1c} que es expresado en %.

		S1S1				p	S1S2				p
		sMD		cMD			sMD		cMD		
		Media	DT	Media	DT		Media	DT	Media	DT	
Colesterol total	C0	249	30	249	40	ns	279	51	221	5	ns
	C1	193	33	192	33	ns	181	40	162	6	ns
	C2	179	32	181	28	ns	180	14	175	4	ns
c-LDL	C0	170	28	173	34	ns	195	44	152	5	ns
	C1	117	26	122	27	ns	104	46	96	5	ns
	C2	109	20	99	10	ns	104	16	101	6	ns
c-HDL	C0	49	16	49	12	ns	43	5	40	5	ns
	C1	50	15	45	9	ns	45	9	55	2	ns
	C2	51	17	49	9	ns	61	15	48	5	ns
Triglicéridos	C0	151	63	137	46	ns	183	23	129	3	ns
	C1	131	61	119	52	ns	161	59	126	15	ns
	C2	117	53	122	48	ns	121	23	131	12	ns
Glucosa basal	C0	171	43	166	52	ns	156	31	161	69	ns
	C1	175	48	140	30	0,002	170	30	149	57	ns
	C2	175	54	140	37	0,009	140	34	192	4	ns
HbA_{1c}	C1	7,4	1,4	7,6	1,1	ns	6,8	2,2	6,9	0,8	ns
	C2	7,3	1,3	7,2	0,9	ns	6,8	2,5	7,3	0,7	ns
	C0	7,2	1,6	7,2	0,9	ns	6,2	2	6,7	0,5	ns

DISCUSIÓN

La enfermedad vascular representa uno de los mayores problemas de salud en los países industrializados. La base anatomopatológica común es la arterotrombosis, siendo la cardiopatía isquémica su principal complicación clínica. La progresión de la arterotrombosis está asociada con factores no modificables, tales como la edad, género, diabetes y genética, y con otros que pueden ser modificados, entre los cuales se incluyen las concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol total y colesterol-LDL.

La importancia de la diabetes se debe a la alta prevalencia e incidencia de complicaciones crónicas, ya sean microvasculares o macrovasculares, lo que constituye una importante causa de morbi-mortalidad prematura, invalidez, gasto económico y social en los países desarrollados.

El desarrollo de programas integrales de salud de los diferentes factores de riesgo vascular, tanto en prevención primaria como en secundaria, así como la determinación de los factores genéticos que condicionan la presencia de enfermedad vascular en los pacientes diabéticos, provocará una disminución de los eventos cardiovasculares y, por ende, se producirá una mejora en la calidad de vida de estas personas, una mejor percepción de ésta, disminuirá los gastos sanitarios derivados de la presencia de las complicaciones y disminuirán los años potenciales de vida perdidos.

La determinación de las relaciones existentes o no entre los diferentes valores antropométricos, metabolismo hidrocarbonado, lipoproteico, hepático o renal, así como sus relaciones con los diferentes polimorfismos genéticos que en la actualidad producen un incremento del riesgo vascular fue uno de los objetivos que nos marcamos para la realización de este trabajo de investigación. Además, se valoró la relación de dichas variables con la reducción de los niveles plasmáticos de las diferentes lipoproteínas cuando se administró simvastatina a nuestra población de diabéticos de la comarca de Osuna. Pensamos que un buen control de los factores de riesgo vascular en nuestros pacientes diabéticos podrá reducir los eventos cardiovasculares como ha demostrado recientemente el estudio 4S¹⁰².

1. Selección de los pacientes. Distribución por grupos.

Para el desarrollo del trabajo de investigación fue preciso realizar una selección de los pacientes de la población inicial (n = 201) mediante los criterios de inclusión y de exclusión indicados en el apartado de Material y Métodos. Entre los criterios de exclusión de nuestro

estudio se adoptó niveles plasmáticos de triglicéridos superiores a 400 mg/dL, ya que en las hipertrigliceridemias moderadas y/o severas la simvastatina no es el fármaco de elección, además de que no se puede calcular el nivel plasmático de c-LDL con la fórmula de Friedewald según el National Education Program (ATP-III).

La hipertrigliceridemia es la hiperlipemia secundaria a la diabetes tipo 2 más frecuente según la ADA¹³², con una prevalencia entre el 23 y el 42% según diferentes estudios¹³³.

Cualquier estudio basado en una muestra poblacional tiene el riesgo de que los sujetos de la muestra no sean representativos del total de la población y además es posible que sólo hayan participado los más colaboradores. Por ello, no se puede generalizar los resultados de nuestro estudio a todos los diabéticos tipo 2, sino sólo a aquellos con las características de nuestro trabajo de investigación¹³⁴.

La distribución por género y la edad de los pacientes incluidos como de los excluidos no difirieron entre ellos, por lo que se elimina el sesgo de selección. En nuestra serie el 12% de los pacientes citados para el control inicial o basal (C0) no acudieron a nuestras consultas, porcentaje que llegó al 20% al incluir a las personas cuyos datos de filiación fueron incorrectos, estas cifras se asemejaron a otros trabajos de investigación.

De los 101 pacientes incluidos en el estudio, completaron las diferentes fases 100 pacientes, falleciendo 1 por neoplasia antes del primer control terapéutico.

La distribución por género y por edad tampoco difirió cuando se agruparon los pacientes según la presencia o no de macroangiopatía diabética. La enfermedad vascular más frecuente en nuestro estudio fue la cardiopatía isquémica, representando el 50% de la patología vascular, cifras que difieren del estudio de Lara Surinach et al. (35,3%)¹⁰⁵ ya que la población que nosotros hemos estudiado tenía una edad superior.

2. Variables epidemiológicas y clínicas.

2.1. Antecedentes personales.

2.1.1. Diabetes tipo 2.

Los años de diagnóstico de la diabetes fueron diferentes según el género, de tal forma que las mujeres tenían más años de diagnóstico que los hombres. Pensamos que el motivo por

lo que es debida esta diferencia de años en función del género es porque las mujeres acuden con anterioridad a los Servicios Sanitarios.

El grupo con macroangiopatía diabética presentó una evolución crónica de la diabetes mayor (3,3 años) que el grupo sin enfermedad vascular, por lo que se podría sugerir la relación positiva entre el número de años de diagnóstico de diabetes y la enfermedad vascular como lo demuestra el estudio UKPDS²².

2.1.2. Hipertensión arterial.

En nuestra serie el 73,3% de los pacientes presentaban hipertensión arterial como enfermedad de riesgo vascular asociada a la diabetes tipo 2. Aquellos pacientes que presentaban proteinuria, la prevalencia de hipertensión arterial fue del 84,2%, porcentaje similar al estudio de Tarnow et al.⁴⁶

Los años de diagnóstico de hipertensión arterial también difirieron según el género, así las mujeres tuvieron un diagnóstico anterior que los hombres, lo que podría corroborar la hipótesis que esto sucedió por que las mujeres accedieron al sistema sanitario con anterioridad que los varones.

Los pacientes con enfermedad vascular presentaron una prevalencia de hipertensión arterial superior (80,9%) que el grupo sin macroangiopatía diabética (68,5%), lo cual puede ser lógico al tener una probable mayor disfunción endotelial. Además, la evolución crónica de la hipertensión arterial de los pacientes del grupo con macroangiopatía diabética fue mayor que los pacientes sin macroangiopatía diabética (10,8 vs 7,8 años), de ello se podría deducir que a mayor tiempo de evolución de la hipertensión arterial tiene más riesgo de enfermedad cardiovascular.

2.1.3. Hábitos tóxicos: tabaco.

Al analizar la asociación de las diferentes formas clínicas de enfermedad vascular en los diabéticos de nuestro estudio y sus posibles factores de riesgo, podríamos incurrir en un factor de confusión no analizado que es la mortalidad. En nuestro estudio sólo el 8% de los pacientes diabéticos tipo 2 eran fumadores, siendo todos ellos varones, en contraposición del estudio publicado por el Ministerio de Sanidad en el que el grupo etario de 65 a 75 años, el 12% de la población general fuman⁵. Es posible, aunque no demostrado, que los diabéticos

tipo 2 de nuestra serie afectados de patología vascular con mayor consumo de tabaco ya hallan fallecido.

2.1.4. ¿Hábito de vida saludable?

Durante todas las fases del estudio se apreció que los objetivos terapéuticos se alcanzaron en un porcentaje bajo, como en los siguientes apartados se comentará.

Se realizó una encuesta dietética semicuantitativa en el que no se encontró hábitos alimenticios perjudiciales, desde el punto de vista cardiovascular, pero la cantidad de alimentos, no cuantificada en nuestra serie, se consideró elevada en todas las fases del estudio debido a que no se produjo una reducción del peso o del perímetro de la cintura a lo largo del tiempo.

La mayoría de las personas realizaban un ejercicio físico moderado (39,6%), aumentando dichos porcentajes a lo largo del periodo de investigación. A pesar de ello, dado que la obesidad no disminuyó durante nuestro estudio, creemos que se debió a un incremento de las calorías ingeridas o, lo que es más probable, que se haya producido un sesgo de recuerdo o respuesta que haya provocado un sesgo de información. A pesar de esto creemos que no supimos transmitir que la actividad física es fundamental para conseguir hábitos de vida más saludables.

Por ello habría que mejorar las diferentes técnicas, incluidas las técnicas de comunicación, para aumentar la adherencia a la terapia dietética e incremento de la actividad física para alcanzar hábitos de vida más saludables.

2.2. Exploración física.

2.2.1. Datos antropométricos.

La obesidad estuvo presente en más del 50% de la población incluida en nuestro estudio, cifras que ascienden al 75,8% al incluir a personas con sobrepeso. Los porcentajes de obesidad permanecieron estables a lo largo del tiempo del estudio, por lo que no se consiguió modificación a pesar de los consejos dietéticos y ejercicios físicos recomendados a los pacientes en las diferentes fases del estudio.

Las mujeres presentaron un índice de masa corporal superior al de los hombres en cada uno de los controles. El 75% de las mujeres fueron obesas (12,5% con normopeso) mientras que en los hombres la obesidad representó el 69%, con un 25,5% de normopeso. No sólo se ha demostrado que los pacientes diabéticos presentan un índice de masa corporal⁶⁵ superior sino que el riesgo relativo de desarrollar diabetes tipo 2 es superior en personas obesas¹¹ y demostrado en un grupo de mujeres en el estudio de Weinstein et al.²⁹⁸

El perímetro de la cintura parece ser el factor mejor correlacionado con la acumulación visceral de tejido adiposo y la medición de la cintura es un predictor de riesgo vascular y se encuentra relacionado con la presencia de resistencia a la insulina. Nuestros datos coinciden con lo publicado en la literatura que el 80% de los diabéticos tipo 2 presentan resistencia a la insulina si se considera la medida de la cintura²⁹⁹. En nuestro estudio el 77,9% de los pacientes presentaron dichos resultados.

Los resultados del índice cintura / cadera demostraron que la obesidad predominante fue la obesidad androide o abdominal en el 75% de las mujeres y en el 51,1% de los hombres. Otros datos que corroboran el predominio de la obesidad en las mujeres se apreciaron en las mediciones de los pliegues tricicipitales de ambos brazos a lo largo del tiempo, siendo superior en las mujeres que en los hombres.

Estos datos nos demostraron la diferente distribución de la grasa según el género: el hombre presenta una acumulación de grasa más importante en la cintura, mientras que en las mujeres es en la cadera y en los miembros superiores.

Con los datos de nuestro estudio podemos resumir que las mujeres son más obesas que los hombres y que existía una diferencia de la distribución de la grasa con un predominio de la obesidad abdominal.

Con respecto a los grupos analizados, se apreció que el diámetro de la cintura del grupo con macroangiopatía diabética fue superior al de los pacientes sin enfermedad vascular. Como consecuencia el índice cintura / cadera fue superior en el grupo con macroangiopatía diabética que en el grupo sin macroangiopatía diabética, por lo que se puede concluir que la obesidad abdominal puede, en parte, relacionarse con la presencia de enfermedad vascular en los diabéticos tipo 2 de nuestra serie.

Como consecuencia de los resultados de nuestro estudio, pensamos que la medición del perímetro de la cintura a los pacientes diabéticos en nuestra consulta puede predecir el

riesgo vascular y su medición puede ser más rápido que la medida del peso o de la cadera, además de ser uno de los criterios que define al síndrome metabólico⁴¹.

2.2.2 Presión arterial.

La prevalencia de hipertensión arterial en nuestra serie fue similar a lo publicado en la literatura actual⁴⁶.

En nuestro estudio el objetivo terapéutico de la presión arterial fue inferior a 130/85 mmHg según recomendaciones de la American Diabetes Association¹⁴, aunque actualmente se recomienda cifras inferiores a 130/80 mmHg según la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología⁵⁹. Siguiendo los criterios de la ADA en nuestro estudio se alcanzó el objetivo terapéutico sólo en el 21% de los pacientes, dicho porcentaje no se modificó a lo largo del tiempo que duró el estudio. Nuestros resultados coinciden con el estudio de Coca (Controlpres)³⁰⁰, aunque la población no fue exclusivamente diabética y el objetivo terapéutico fue superior (140/90 mmHg), y con el estudio TranStar³⁷ en el que su porcentaje de control de la presión arterial fue algo superior (30,5%).

Además, quizás se cometiera un error al no considerar el efecto bata blanca. Esta afirmación se apoya en el hecho de que los pacientes hipertensos incluidos en el programa de Crónico del Centro de Salud alcanzaron el objetivo terapéutico en el 80% de ellos, en contraposición con el 21% de los pacientes que presentaron cifras inferiores a 130/85 mmHg en nuestra consulta. Por ello, habría que valorar estos resultados con precaución hasta que no se dispongan de estudios más fiables como son de la automedida ambulatoria de la presión arterial (AMPA) o monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA).

Un 43,1% de nuestros pacientes diabéticos tipo 2 con hipertensión presentaron cifras elevadas de presión arterial sistólica y diastólica. Si a ello se le añade que el 40% de los pacientes de nuestra serie tuvieron hipertensión arterial sistólica, se obtiene que el 83,1% presentaron valores sistólicos superiores al objetivo terapéutico (130 mmHg). Debido a que el estudio UKPDS⁵³ demostró que una reducción de la presión arterial sistólica en 10 mmHg disminuye el riesgo de complicación relacionada con la diabetes en un 12%, en el 15% las muertes relacionadas con la diabetes, en el 11% el riesgo de infarto agudo de miocardio y en el 13% las complicaciones microvasculares, se tendría que reforzar los controles o la automedida ambulatoria de la presión arterial en estos pacientes y, por tanto, ser más agresivo en el control de la presión arterial si queremos reducir la enfermedad vascular.

El incremento de las medidas necesarias para disminuir estos valores tensionales no sólo la tendremos que circunscribir al tratamiento farmacológico, si no, sobre todo, a modificar las conductas hacia formas más saludables, ya que, como se demostró en nuestros resultados, no se produjo una disminución del peso, tanto por no realizar de forma correcta la dieta como por no conseguir un incremento de la actividad física de manera significativa. Por ello, creemos que es en la educación diabetológica, o la educación en letras mayúsculas, donde tendremos que realizar un esfuerzo más importante, para, que de esta forma alcanzar hábitos de vida saludables y por ende obtener una disminución del riesgo vascular.

Por ello habría que realizar estudios de morbi-mortalidad en nuestra población para comprobar los resultados del estudio UKPDS y a su vez ser más agresivo con respecto al tratamiento antihipertensivo de nuestros pacientes diabéticos para reducir el riesgo de complicaciones crónicas secundaria a la diabetes y a la hipertensión arterial.

Cuando se determinó la presión arterial en decúbito y se comparó con la presión arterial en sedestación se apreció que las cifras de la presión arterial sistólica fueron mayores en decúbito supino y además superiores al objetivo terapéutico, lo mismo ocurrió con la presión arterial sistólica en sedestación, la cual, aunque inferior a la posición de decúbito, fue también superior al objetivo terapéutico, por lo que el riesgo vascular, sobre todo el accidente vasculocerebral aumenta en posición de decúbito supino. Creemos que esta diferencia puede estar relacionado con la presencia de la neuropatía diabética⁵².

Estos resultados no se modificaron a lo largo del tiempo, ni tampoco existía relación con el género o el grupo al que pertenecían los pacientes.

3. Variables del metabolismos hidrocarbonado y lipoproteico.

3.1. Metabolismo hidrocarbonado.

3.1.1. Tratamiento y automonitorización de la diabetes.

En el tratamiento farmacológico de nuestros pacientes diabéticos predominó el uso de antidiabéticos orales, aumentando el empleo de la insulina a lo largo del estudio. Por lo contrario, fue bajo el porcentaje de terapias combinadas (antidiabéticos orales e insulina).

A pesar de los resultados del estudio UKPDS²¹, publicado en 1.998, el empleo de metformina no se incrementó de forma importante, aunque éste no fue uno de los objetivos de nuestro trabajo, por lo que no se pudo realizar un seguimiento más estrecho y, por tanto, una valoración de la modulación del metabolismo hidrocarbonado. Por ello no hubo una mejora en el control de la HbA_{1c} de nuestros pacientes.

Como se observó en los controles de presión arterial según el programa de crónicos del Centro de Salud, se apreció una mejora en los controles de la glucemia con la automonitorización a lo largo de las distintas fases del estudio, lo que corrobora la importancia de la automonitorización de la glucemia por los pacientes, pero esto no concuerda con los valores de HbA_{1c} ya que no se produjo una disminución a lo largo del periodo del estudio, como se comentará en el apartado siguiente.

3.1.2. Resultados del metabolismo hidrocarbonado.

A lo largo de las diferentes fases de nuestro estudio se apreció una mejora del metabolismo hidrocarbonado (automonitorización de la glucemia, niveles plasmáticos de glucosa en ayunas y los niveles de HbA_{1c}) de tal forma que en el control inicial el 17,8% de los pacientes cumplían el objetivo terapéutico, ascendiendo al 22% y al 25% en las sucesivas consultas (C1 y C2). A pesar de la mejoría del metabolismo hidrocarbonado, la mayoría de los pacientes incluidos en nuestra serie presentaron cifras de glucemia basal y de HbA_{1c} superiores a las propuestas por las diferentes sociedades científicas como objetivo terapéutico. Resultados inferiores se obtuvieron en el estudio TranSTAR³⁷ en el cual el 7,3% de los pacientes incluidos presentaron un correcto control de la glucemia (glucemia basal, postprandial y HbA_{1c}), aunque tenemos la limitación que en este estudio no se consideró los valores de la automonitorización (incluido el perfil glucémico) pero sí la glucemia postprandial capilar.

También es interesante resaltar que más de la mitad de nuestros pacientes presentaron cifras de HbA_{1c} inferiores al objetivo terapéutico del 7%, pero menos de la cuarta parte de los pacientes cumplieron todos los objetivos. Por ello cabría la posibilidad de una incorrecta correlación entre el buen control del metabolismo hidrocarbonado y el valor del 7% que preconizan las diferentes sociedades científicas como objetivo terapéutico de la HbA_{1c}.

Aunque los controles de la automonitorización de la glucemia y el valor plasmático de la glucemia en ayunas mejoró a lo largo del periodo del estudio, los niveles de HbA_{1c} no

disminuyeron de la misma manera, lo cual nos hizo pensar que cabría la posibilidad que los pacientes, de forma consciente o no, realizaran bien las medidas higiénico-sanitarias así como el tratamiento farmacológico, aconsejadas en el Programa de Diabetes, los días previos a la realización del perfil, mientras que el resto de los días no siguiera estos hábitos más saludables.

Las cifras de glucemia basal en C1 y C2 descendieron más en el grupo con enfermedad vascular que los del grupo sin macroangiopatía diabética, no existiendo diferencias cuando se determinó la HbA_{1c} lo que nos hizo pensar en una mayor adherencia a la terapéutica del grupo con macroangiopatía diabética. Este descenso fue similar según el género, por lo que se descartó dicha variable como determinante del control del metabolismo hidrocarbonado.

3.2. Metabolismo lipoproteico.

3.2.1. Perfil lipoproteico inicial.

Debido a que el perfil lipídico en pacientes diabéticos tipo 2 es más aterogénico que en la población general, además de que la diabetes ha sido considerada en la ATP-III como equivalente de riesgo coronario y los resultados obtenidos en el estudio 4S, es por lo que en nuestro estudio utilizamos simvastatina.

En el control basal se observó un perfil lipoproteico meramente aterogénico, ya que los pacientes no estaban tomando ningún hipolipemiente.

Como se puede observar en nuestro estudio el valor del c-LDL tanto de forma global, como en cuanto al género o a la presencia de macroangiopatía diabética estaban en torno a 170 mg/dL muy lejos del buen control que recomiendan todas las sociedades científicas.

Los niveles plasmáticos de colesterol total, c-LDL, c-HDL y triglicéridos en la fase inicial de nuestro estudio, que incluían a 101 pacientes diabéticos con hipercolesterolemia, fueron parecidos al subgrupo del estudio 4S¹⁰² en el que participaron 202 pacientes con diabetes, como se muestra en la *tabla 75*.

Las mujeres presentaron cifras superiores de c-HDL que los hombres en el control basal, no existiendo otra diferencia por género, por lo que los cocientes aterogénicos fueron más elevados en los hombres que en las mujeres²¹⁷.

Tabla 75: Valores plasmáticos (media \pm desviación típica) de las lipoproteínas plasmáticas, expresados en mg/dL, en el actual estudio (Tesis) y en el 4S, en el control basal.

	Tesis		4S	
	Media	DT	Media	DT
Colesterol total	250	35	259	26
c-LDL	171	31	185	26
c-HDL	49	12	44	10
Triglicéridos	149	68	149	65

3.2.2. Modulación del perfil lipoproteico con simvastatina.

a. Control terapéutico inicial (C1).

De los 101 diabéticos tipo 2 con hipercolesterolemia incluidos en nuestro estudio la administración de 20 mg al día de simvastatina a los 3 meses produjo un descenso del colesterol total, c-LDL y triglicéridos, no modificándose los valores de c-HDL. Resultados semejantes se obtuvieron en el análisis post hot del estudio 4S¹⁰², aunque no hicieron discriminación según la dosis de simvastatina. En el estudio HPS¹⁸³ obtuvieron unos resultados semejantes a los de nuestro trabajo de investigación, con la salvedad de que la dosis administrada de simvastatina fue de 40 mg al día, por tanto pensamos que otros factores ambientales o genéticos pueden estar modulando la respuesta terapéutica de nuestros pacientes a la simvastatina, como posteriormente comentaremos. Los resultados del estudio de Sheu et al.³⁰¹ demostraron una reducción similar a los anteriores estudios, pero tuvo el inconveniente que el tamaño muestral fue pequeño, con 27 pacientes a quienes se les administró 20 mg al día de simvastatina y a 14 pacientes un placebo (Tabla 76).

Tabla 76: Reducción, expresado en %, del metabolismo lipoproteico con simvastatina en los diferentes estudios y el nuestro (Tesis).

	Tesis	4S	HPS	Sheu
Colesterol total	23	27	25	25
c-LDL	31	36	31	40
Triglicéridos	10	11	11	-

Los hombres de nuestra serie presentaron un incremento en los niveles de c-HDL con respecto a las mujeres a los 3 meses del tratamiento con simvastatina, no apreciándose otra diferencia en cuanto a la modulación del perfil lipoproteico según el género. Estos resultados, a los que no se hacen referencia en los artículos del estudio 4S¹⁰², HPS¹⁸³ y el del Sheu et

al.³⁰¹, no encontramos una explicación, aunque probablemente es que haya una respuesta diferente a la simvastatina en función del género y que dicha respuesta puede estar modulada por variantes genéticas.

No se apreció diferencias en cuanto al perfil lipoproteico con simvastatina según la presencia o no de macroangiopatía diabética, al igual que se apreció en el estudio HPS¹⁸³.

En esta fase del estudio se duplicó la dosis de simvastatina a 40 mg al día dependiendo del objetivo terapéutico de cada grupo. Así en el grupo sin macroangiopatía diabética se duplicó la dosis en el 5% de los casos, mientras que en el 57% de los pacientes con enfermedad vascular fue preciso duplicar la dosis. Ello fue debido, fundamentalmente, a la diferencia entre el objetivo terapéutico de c-LDL de los dos grupos. Por ello, en nuestro trabajo de investigación fue preciso duplicar la dosis de simvastatina a más pacientes con enfermedad vascular que en el estudio 4S¹⁰² (33% de los 105 pacientes diabéticos tipo 2). Creemos que esta diferencia se debe a que se hizo un seguimiento más estricto de control óptimo de los niveles plasmáticos de c-LDL y en menos tiempo o a un menor cumplimiento terapéutico por parte de nuestros pacientes.

b. Control terapéutico final (C2).

Los pacientes que continuaron con la dosis de 20 mg al día de simvastatina no presentaron diferencias respecto al control terapéutico de los 3 meses.

En los pacientes que se duplicó la dosis de simvastatina a 40 mg al día, se produjo un descenso del colesterol total, c-LDL y triglicéridos superior al esperado de un 6% según el trabajo de Knopp et al.³⁰². El porcentaje de reducción de los parámetros lipoproteicos fue superior al del estudio HPS¹⁸³ (Tabla 77).

Tabla 77: Reducción, expresado en %, del metabolismo lipoproteico con 40 mg de simvastatina en el estudio HPS y el actual.

	Tesis	HPS
Colesterol total	31	25
c-LDL	41	31
Triglicéridos	23	11

Nuestros resultados de reducción del perfil lipoproteico con 40 mg al día de simvastatina lo obtuvieron en el estudio DALI¹⁸², pero con 10 mg de atorvastatina al día (descenso del 30% de colesterol total, del 40% de c-LDL y del 25% de triglicéridos). En el estudio ASSET²⁵³ obtuvieron unos resultados semejantes de disminución de los niveles plasmáticos de lípidos (27,6% de colesterol total, 37,2% de c-LDL, 22,1% de triglicéridos) superior al grupo que le administraron 10 mg de simvastatina (21,5% de colesterol total,

29,6% de c-LDL, 16% de triglicéridos), siendo aquí donde estriba la crítica a este trabajo de investigación, pues la eficacia de atorvastatina es superior a simvastatina a igual dosis diaria.

Las 3 personas sin macroangiopatía diabética alcanzaron el objetivo terapéutico, así como en 21 de las 27 personas con enfermedad vascular.

c. Resumen de la modulación del perfil lipoproteico.

Con los resultados de nuestro estudio se puede concluir que la dosis inicial de simvastatina en el tratamiento de la dislipemia diabética sin enfermedad cardiovascular de nuestra población sería de 20 mg al día, ya que el 95% de los pacientes diabéticos tipo 2 se consiguió el control óptimo terapéutico. Este resultado fue superior al 80% del estudio de Udawat et al.³⁰³ en 40 pacientes diabéticos tipo 2.

Por el contrario, si tenemos a un paciente diabético tipo 2 con dislipemia y enfermedad vascular, podemos afirmar que si los valores plasmáticos de c-LDL son superiores a 131 mg/dL la dosis de elección de simvastatina sería de 40 mg al día. Esta afirmación se basa en el hecho de que en el 57% de los pacientes se tuvo que duplicar la dosis de 20 mg de simvastatina y que la reducción de los niveles plasmáticos de c-LDL a dosis de 20 mg es del 31%, por lo que si el objetivo terapéutico es de 100 mg/dL sería necesario utilizar simvastatina a la dosis de 40 mg al día.

Todos los esfuerzos van encaminados a disminuir el riesgo cardiovascular de nuestros pacientes, como así se demuestran en los numerosos estudios y publicaciones recientes. Se nos debe plantear la duda sobre la aplicabilidad de estos estudios en nuestra comunidad, es decir la validez externa. En el estudio de Hervás Angulo et al.³⁰⁴ se apreció que entre el 54 y el 97% de los pacientes con dislipemia sin eventos cardiovasculares previos del Centro de Salud de Tafalla (Navarra) no serían incluidos en los estudios de hiperlipidemia y prevención primaria, indicando el hecho de que las personas que se admiten a participar en los estudios de prevención primaria presentan un alto riesgo de presentar eventos cardiovasculares (edad elevada y/o presentar dos o más factores de riesgo), así como que la edad de los pacientes incluidos no suelen superar los 70 años, y habría que plantearse, apreciando el progresivo envejecimiento de la población, la eficacia y efectividad del tratamiento cuando la edad supera los 70 años, como así se ha demostrado recientemente en el estudio PROSPER³¹².

3.2.3. Relación metabolismo hidrocarbonado y lipoproteico.

A diferencia del estudio de Cuesta et al.³⁰⁵ quienes apreciaron que los niveles de HbA_{1c} superiores al 7% presentaban mayores alteraciones en las lipoproteínas, en nuestro trabajo de investigación no se observó dicha correlación, probablemente debido a que en nuestro estudio uno de los criterios de exclusión de pacientes fue la hipertrigliceridemia moderada o severa que es la dislipemia más frecuente en los pacientes diabéticos.

3.2.4. Metabolismo lipoproteico y datos antropométricos.

Nuestros resultados demostraron que existe una correlación positiva entre la presencia de obesidad abdominal, según el índice cintura / cadera y la alteración del metabolismo lipoproteico hacia la forma más aterogénica, al igual que los resultados del estudio de Ostland⁶⁹.

Con respecto a los datos antropométricos de cintura y cadera, observamos que existe una correlación positiva entre el índice cintura /cadera y un perfil lipoproteico más aterogénico, resultados que corroboran los del estudio de Pouliot et al.⁷³ en el que una cintura superior a 100 cm se relaciona con alteraciones del metabolismo de la lipoproteínas y de los hidratos de carbono.

La determinación del perímetro de la cintura es un predictor de riesgo de resistencia a la insulina, y, por tanto, de alteración más aterogénica del perfil lipoproteico. Por ello, Pouliot et al.⁷³ recomendaron que la medición de la cintura está justificada desde el punto de vista de Salud y que el profesional sanitario debería estar más preocupado por la reducción de la cintura, reflejo de una movilización del tejido adiposo abdominal, que en normalizar el peso corporal según un incremento de la actividad física. Estos datos los podemos corroborar con nuestro estudio en el que el perímetro de la cintura es el mejor predictor de riesgo vascular que el peso o el índice cintura / cadera.

3.2.5. Excreción renal de albúmina y simvastatina.

En contraposición a lo publicado por Butpitt CJ et al.⁷⁵ y Patrick AW⁷⁶ en nuestro trabajo de investigación no encontramos relación entre la excreción urinaria de albúmina y la enfermedad cardiovascular en los diabéticos tipo 2. Creemos que ésto se debió al pequeño tamaño muestral con microalbuminuria patológica (n = 5) y proteinuria (n = 16), así como

consecuencia de excluirse a los pacientes con hipertrigliceridemia superior a 400 mg/dL, por lo que cabría la posibilidad de incurrir en un sesgo de selección.

El descenso de los valores de microalbuminuria que se apreció creemos que se debió a la administración de simvastatina, ya que a lo largo del tiempo no se produjo un descenso de la presión arterial⁸⁴⁻⁸⁶ ni de la HbA_{1c}, los cuales se han relacionado con la disminución de la excreción renal de albúmina. Por ello creemos que la simvastatina, además del efecto hipolipemiente, va a tener un efecto pleitrópico por modulación de la disfunción endotelial. Esta reducción no se apreció en el grupo con proteinuria quizás porque el pequeño tamaño muestral.

3.2.6. Efectos secundarios de la simvastatina.

Es bien conocido que las estatinas, en este caso la simvastatina, puede producir como efecto secundario miositis y movilización de las aminotransferasas. En nuestro estudio y durante los seis meses de seguimiento de nuestros pacientes no se observó ningún efecto secundario a la estatina, ni a ningún otro fármaco empleado en el estudio.

4. Polimorfismo genético.

La principal utilidad de los estudios de biología molecular es valorar de forma precisa el riesgo individual y, como consecuencia, realizar intervenciones terapéuticas dirigidas. Así, si se identifica a un grupo de personas con un mayor riesgo de presentar un evento cardiovascular, se tendría que realizar un seguimiento y adoptar unas medidas preventivas (primarias o secundarias) sobre los factores de riesgo modificables, superiores a la población no perteneciente a este grupo de riesgo.

Actualmente la utilidad de los polimorfismos genéticos como marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular es limitado, ya sea por la escasez de polimorfismos que son relevantes de forma clínica, o a la insuficiente generalización de las técnicas de biología molecular.

Por tanto, para que sea útil el manejo de polimorfismos genéticos como marcadores de riesgo hay que²⁴⁵:

1. Seleccionar aquellos polimorfismos de genes que codifiquen proteínas cuya modificación pueda tener relación directa con la presencia de enfermedad cardiovascular.
2. La asociación entre polimorfismo y la enfermedad cardiovascular debe ser fuerte.
3. La prevalencia del polimorfismo debe ser lo suficientemente alta como para que merezca la pena la determinación en la población general.
4. Las variaciones del gen deben inducir cambios que se detecten de forma fácil tanto en la función como en los niveles de su correspondiente proteína.
5. Se tiene que apreciar diferencias en el fenotipo o en la clínica según la presencia de los diferentes genotipos.

Cuando la terapia génica sea una realidad más evidente y más eficiente, el conocimiento de estos polimorfismos en los diferentes trastornos clínicos será trascendental para realizar intervenciones terapéuticas personales.

4.1. Polimorfismo del gen de la apolipoproteína C-III.

En nuestro trabajo de investigación no se apreció diferencia en cuanto la distribución del polimorfismo de la apo C-III en diabéticos tipo 2 con hipercolesterolemia [S1S1 (85%), S1S2 (15%), S2S2 (0%)] con respecto a la población general [S1S1 (87,8%), S1S2 (12,2%), S2S2 (0%)] sin hipercolesterolemia, no observando relación significativa con el perfil aterogénico ni con la presencia o no de enfermedad cardiovascular²⁴⁴.

El genotipo S1S2 se asocia a hipertrigliceridemia y dado que en nuestro estudio uno de los criterios de exclusión fue niveles plasmáticos de triglicéridos superior a 400 mg/dL, creemos que es la causa por lo que no se encontró una mayor prevalencia de este genotipo y, a ello puede ser debido las diferencias entre nuestro trabajo y los de los otros autores.

Según el estudio de Trembath et al.³⁰⁶ existe una débil asociación entre el genotipo S1S2 y una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica en los homocigotos S2S2²⁴². Resultados similares se han obtenido en otros trabajos de investigación^{228-234,240-241}. En el trabajo publicado por Chen et al.³¹⁴ encontraron la asociación entre el nivel plasmático de la apolipoproteína C-III y un incremento del grosor de la capa media e íntima de la carótida en pacientes con diabetes tipo 2 sin que demostrasen evidencias entre el genotipo S1S2 y el engrosamiento de la pared de la carótida. Por lo contrario, en nuestro estudio no encontramos

diferencias de prevalencia entre los dos grupos estudiados y el polimorfismo genético de la apo C-III.

Sin embargo varios estudios publicados han demostrado un peor perfil lipoproteico (niveles superiores de colesterol total y triglicéridos) en población heterocigota (S1S2)^{242,307}, así como un incremento del c-LDL plasmático²¹⁸, aumento de triglicéridos²²⁷ y descenso de los niveles plasmáticos de c-HDL²²¹ en los pacientes diabéticos con el alelo S2 del polimorfismo *Sst-I*. En nuestro trabajo de investigación no se apreció diferencias en cuanto al metabolismo lipoproteico e hidrocarbonado, según el polimorfismo genético de la apolipoproteína C-III. Creemos que esto ha podido ser debido a los criterios de exclusión que hemos aplicado a nuestro estudio.

Los pacientes con el genotipo S1S2 tuvieron un incremento de c-HDL, a los seis meses, con el empleo de simvastatina superior al homocigoto S1, no encontrándose otra relación significativa. Los diabéticos tipo 2 con el genotipo S1S1 tuvieron que duplicar la dosis de simvastatina en una proporción superior al S1S2.

Analizados nuestros resultados según el género, además de la consabida diferencia de niveles plasmáticos de c-HDL entre hombres y mujeres, que es significativa en pacientes con el genotipo S1S1, en el control terapéutico final las mujeres presentaron mejor control de los niveles plasmáticos de glucosa basal que los hombres. Este dato corrobora la afirmación de puntos anteriores en el que quizás las mujeres se hayan adherido más a la terapia o que hayan realizado mejor el ayuno previo de la extracción sanguínea.

En el grupo sin macroangiopatía diabética los pacientes con el genotipo S1S2 presentaron un peor perfil lipoproteico (colesterol total y c-LDL) en el control basal que las personas con macroangiopatía. La simvastatina provocó una mejora del perfil lipoproteico (disminución de c-LDL y aumento de c-HDL) superior en el grupo sin enfermedad vascular que en el otro grupo, por ello las personas diabéticas tipo 2 y sin enfermedad cardiovascular con el genotipo S1S2 y sin enfermedad cardiovascular son hiperrespondedores al tratamiento con simvastatina.

En resumen, podríamos afirmar que los diabéticos tipo 2 con el genotipo S1S2 son hiperrespondedores, demostrado en el grupo sin enfermedad vascular, aunque no en el otro grupo estudiado. Además, creemos que el no encontrar diferencias significativas en el perfil lipoproteico entre el polimorfismo genético S1S1 y S1S2 puede ser debido a dos circunstancias:

- Que se excluyeron a los pacientes con hipertrigliceridemia ($> 400\text{mg/dL}$), siendo este tipo de alteración lipídica la más frecuente en la dislipemia diabética.

- Un pequeño tamaño muestral, ya que 14 pacientes de nuestro trabajo presentaron el genotipo S1S2, de los cuales 6 presentaban macroangiopatía diabética.

4.2. Polimorfismo del gen de la apolipoproteína E.

La prevalencia del polimorfismo de la apo E en nuestro trabajo de investigación [E2 (7,1%), E3 (82,8%) y E4 (10,1%)] fue similar a los estudios publicados [E2 (5%), E3 (85%) y E4 (10%)]²⁶⁶⁻²⁷⁰.

Los diabéticos tipo 2 con el alelo E4 (E4/E4 y E3/E4) de nuestra serie tuvieron un peor perfil lipoproteico en el control basal y el control terapéutico C1 que las personas sin dicho alelo, resultados que coinciden con los estudios publicados²⁷⁴⁻²⁷⁶. En el control terapéutico final (C2) no se apreció diferencias según el polimorfismo genético de la apo E, ya que en la mayoría de los casos (6 de 8 pacientes) se tuvo que duplicar la dosis de la estatina debido a los niveles más elevados del c-LDL. No encontramos diferencias con respecto a la eficacia de la estatina según el polimorfismo de la apo E, ya que el descenso en las diferentes fases y según la dosis del fármaco fue semejante según el genotipo.

Podríamos valorar la falta de relación de los niveles plasmáticos de triglicéridos con el alelo E2, en contraste a lo publicado²⁸⁷, como consecuencia de la exclusión, en nuestro trabajo de investigación, de aquellos diabéticos con valor de triglicéridos superior a 400 mg/dL, así como el pequeño número de casos con el genotipo E2 ó E4.

Con respecto al género, las mujeres con el genotipo E3/E3 tuvieron valores plasmáticos de c-HDL significativamente superiores al de los hombres, no apreciándose en el resto del polimorfismo de la apo E quizás por el pequeño tamaño de cada subgrupo. Por ello y teniendo en cuenta el hecho de que este resultado fue igual cuando se determinó el polimorfismo de la apolipoproteína C-III, creemos que la diferencia de la cifra de c-HDL está modulado por otros parámetros, probablemente debido al diferente patrón hormonal entre hombres y mujeres.

Nuestros pacientes diabéticos con macroangiopatía diabética y el genotipo E3/E3 tuvieron un mejor control de los niveles plasmáticos de glucemia basal en los controles terapéuticos C1 y C2, lo que nos hizo pensar, más que en la posible relación entre el

metabolismo hidrocarbonado y el polimorfismo de la apolipoproteína E, en una mayor adherencia en el grupo con enfermedad vascular, ya que estos resultados también se obtuvieron cuando se determinó en la totalidad de los pacientes sin considerar los diferentes polimorfismos.

4.3. Polimorfismo del gen del receptor β_3 -adrenérgico.

En nuestra serie la prevalencia del polimorfismo del receptor β_3 -adrenérgico [TT (88%), TA (11%) y AA (1%)] fue similar a la cohorte del Diabetomobile Study³⁰⁸ [TT (88,3%), TA (10,8%) y AA (0,8%)], la frecuencia del genotipo TA fue superior a la serie de Pulkinnen et al.³⁰⁹ (8%) o inferior a la población diabética japonesa quienes presentaron una frecuencia elevada del genotipo TA (31,6%)³¹⁰.

No apreciamos relación entre la presencia de enfermedad vascular y el polimorfismo del receptor β_3 -adrenérgico, resultados que coinciden con las series de Ringel et al.³¹¹ y Pulkkinen et al.³⁰⁹. Al igual que en la cohorte del Diabetomobile Study³⁰⁸, no se encontró relación significativa entre el polimorfismo del receptor β_3 -adrenérgico y el metabolismo lipoproteico, así como dicho polimorfismo no modula la respuesta a la simvastatina.

Nuestros resultados no coincidieron con los del estudio de Ringel et al.³¹¹ quienes encontraron una relación significativa, en hombres, entre la presencia de hipertensión arterial en diabéticos según el polimorfismo del receptor β_3 -adrenérgico. Por el contrario, concluimos, al igual que el estudio de Rissanen et al.²⁹³, que no existe relación entre la obesidad abdominal y la hipertensión arterial en nuestros pacientes diabéticos tipo 2.

4.4. Respuesta hipolipemiente a la simvastatina en función de la apo C-III en el grupo de pacientes con el genotipo T/T, A1/A1 y E3/E3.

La presencia de un determinado genotipo de la glucógeno sintetasa (Trp64/Arg64 y Arg64/Arg64) y del polimorfismo del receptor β_3 -adrenérgico (A1/A2 y A2/A2) se ha demostrado que provoca un incremento de la resistencia a la insulina²⁹³, lo que provoca alteraciones en el metabolismo lipoproteico. A su vez, el polimorfismo de la apolipoproteína E condiciona que los pacientes con el alelo E2 ó E4 presenten valores plasmáticos de triglicéridos superiores que el homocigoto E3, así como que los niveles de c-HDL sean

inferiores con el genotipo E4/E3 que el E3/E3²⁷⁴. Por todo ello, para eliminar la interferencia que dichos polimorfismos provocan en el metabolismo lipoproteico se seleccionó a 62 personas con el genotipo Trp64/Trp64, A1/A1 y E3/E3.

No se apreciaron diferencias significativas entre las diferentes variables, a excepción de los valores plasmáticos de glucosa basal en los controles terapéuticos C1 y C2 de los pacientes con el polimorfismo S1S1 sin enfermedad vascular que fueron superiores al grupo con macroangiopatía diabética. Dado que no se apreció diferencias significativas respecto a los niveles de la HbA_{1c} y que estos resultados se obtuvieron cuando se analizaron en la totalidad de los pacientes incluidas en nuestro estudio sin considerar el polimorfismo genético, es por lo que creemos que las personas de este grupo tuvieron una mayor adherencia terapéutica sólo los días previos a la extracción sanguínea.

Con los resultados obtenidos tras la administración de 20 mg de simvastatina en el primer control terapéutico (C1) sobre el perfil lipoproteico podemos concluir que las personas con el genotipo S1S2 son hiperrespondedores, al presentar un descenso del 44% de los valores de c-LDL respecto al 30% de los pacientes diabéticos tipo 2 con hiperlipemia y el genotipo S1S1, así como el descenso de los niveles plasmáticos de triglicéridos fue superior en los portadores del alelo S2 (19% vs 9%). Además, la frecuencia del alelo S2 en personas sin enfermedad vascular disminuye por la edad, por lo que cabría la posibilidad que estos sujetos presentaran arterotrombosis o fallecieran¹⁹⁷. Ambos casos explicarían la baja frecuencia del alelo S2 que obtuvimos en nuestro trabajo de investigación, sobre todo en el grupo con macroangiopatía.

Creemos que estos resultados no se explican por una mayor adherencia a la terapéutica aplicada, ya que no se apreció diferencias significativas según el polimorfismo *Sst-I* y el resto de las variables estudiadas, sino que sólo es debido a la diferente respuesta hipolipemiente a simvastatina entre aquellos individuos con el genotipo S1S1 y S1S2.

5. Disminución del riesgo vascular.

El riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos tipo 2 con hipercolesterolemia de nuestro estudio disminuyó a lo largo de los 6 meses que duró la intervención. Las medidas higiénico-sanitarias y farmacológicas que se aplicaron consiguió un incremento de la

actividad física, así como una reducción de los niveles plasmáticos de c-LDL y un descenso de la excreción urinaria de microalbuminuria en orina de 24 horas. Por lo contrario no se produjo una mejora ni control del resto de los factores de riesgo, es decir, obesidad, hábito tabáquico, hipertensión arterial, fibrinógeno y c-HDL.

Aplicando las tablas de Anderson³² para el cálculo del riesgo coronario en prevención primaria a nuestros pacientes diabéticos con hipercolesterolemia, sin enfermedad vascular y no fumadores, se apreció una reducción del riesgo coronario a los 10 años del 32% en el varón y del 36% en la mujer, como lo indica en la *tabla 78*.

Tabla 78: Probabilidad del riesgo coronario según el género en el control inicial (C0) y final (C2) y el porcentaje de reducción (%RE).

Riesgo coronario	Hombre			Mujer		
	C0	C2	%R	C0	C2	%R
5 años	9	6	33	7	4	43
10 años	19	13	32	14	9	36

Los 4 pacientes varones fumadores presentaron una reducción algo inferior (29%) que los no fumadores, pero el riesgo coronario por el hábito tabáquico es igual en el control final (con simvastatina) que los hombres no fumadores en el control basal (sin simvastatina), es decir 9% a los 5 años y 19% a los 10 años. El abandono del tabaco en los pacientes diabéticos tipo 2 tendría la misma repercusión cardiovascular que la administración de simvastatina en pacientes diabéticos tipo 2 con hipercolesterolemia.

A pesar de la reducción, ésta habría sido superior si se hubiera conseguido, según las tablas de Anderson, cifras de presión arterial sistólica inferiores a 130 mmHg, con lo que un mejor control de presión arterial habría condicionado una disminución mayor del riesgo coronario (47% en hombres y 50% en mujeres a los 10 años).

No se calculó la estimación del riesgo cardiopatía isquémica según la NCEP-III¹⁵⁶ en prevención primaria, ya que en la actualidad existe la controversia de considerar a la diabetes como equivalente de riesgo coronario como lo aplica el NCEP-III o factor de riesgo según las evidencias que han obtenido las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología y la Organización Mundial de la Salud. Además, dado que el protocolo de investigación y el desarrollo de este estudio se realizó antes del 2.001 fue otra causa por la que no se aplicó los objetivos terapéuticos del NCEP-III.

Como se ha indicado en puntos anteriores, la adherencia a las medidas higiénico-sanitarias de los pacientes fue escasa. Creemos que ésto se produjo por la dificultad que entraña el cambiar hábitos pocos saludables (sedentarismo, dieta hipercalórica, consumo de tabaco y alcohol) muy arraigados en nuestra sociedad, así como la mala gestión que

realizamos en nuestras consultas clínicas (duración de la consulta y déficit de valoración de los hábitos de vida en cada consulta) y la dificultad que entraña la realización de los diferentes programas de salud (detección precoz, prevención primaria y educación, sobre todo, infantil).

Por ello, deberíamos conseguir que:

1. Aumentar la adherencia a la terapia.
2. Detección a las personas con factores de riesgo vascular de forma más precoz.
3. Se transmita a la población, sobre todo a los niños y niñas, los beneficios de los hábitos de vida saludables.

Nuestro objetivo, por ende, es que se reduzca el riesgo vascular mediante los cambios hacia hábitos de vidas más saludables, como lo indica el Plan Integral de Cardiopatía Isquémica del Ministerio de Sanidad (2.004 – 2.007)³¹⁵.

CONCLUSIONES

1. La intervención terapéutica en diabéticos tipo 2 con hipercolesterolemia durante los 6 meses consigue una disminución del riesgo vascular al aumentar la actividad física y al disminuir los niveles plasmáticos de c-LDL y de microalbuminuria. No se produce otra modulación del resto de los factores de riesgo cardiovascular modificables: obesidad, consumo de tabaco, hipertensión arterial, niveles plasmáticos de c-HDL y fibrinógeno. El descenso del riesgo coronario en pacientes diabéticos tipo 2 con hipercolesterolemia y no fumador es del 32% en hombres y del 36% en mujeres.

2. La simvastatina a dosis de 20 mg al día en pacientes diabéticos tipo 2 con hipercolesterolemia consigue un control del c-LDL en el 95% de los casos, salvo que el paciente tenga macroangiopatía diabética y con c-LDL superior a 131 mg/dL en cuyo caso debemos utilizar la dosis de 40 mg al día de simvastatina.

3. La frecuencia del polimorfismo de la apolipoproteína C-III de los pacientes diabéticos con hipercolesterolemia es del 85% con el genotipo S1S1 y del 15% con el S1S2. El polimorfismo *Sst-I* no modula el metabolismo hidrocarbonado ni el lipoproteico de nuestros pacientes, excepto en el grupo sin macroangiopatía diabética y con el genotipo S1S2 que presenta un peor perfil lipídico.

4. El polimorfismo de la apolipoproteína C-III de los diabéticos tipo 2 con hipercolesterolemia no modula la respuesta hipolipemiente de la simvastatina, a excepción del grupo sin enfermedad vascular y genotipo S1S2 que son hiperrespondedores a la simvastatina.

5. La obesidad tiene una alta prevalencia en diabéticos tipo 2 con hipercolesterolemia, con el predominio de la obesidad abdominal. El perímetro de la cintura es la variable antropométrica que más se relaciona con la presencia de la enfermedad vascular.

6. La presión arterial sistólica en decúbito supino es superior a la presión arterial sistólica en sedestación en diabéticos tipo 2 con hipercolesterolemia.

7. El polimorfismo *Sst-I* de la apolipoproteína C-III no modula los factores de riesgo cardiovascular modificables de los diabéticos tipo 2 con hipercolesterolemia. No se evidencia diferencias de prevalencia en las variaciones genéticas de la apolipoproteína C-III según la presencia o no de microangiopatía y macroangiopatía diabética.

8. Los diabéticos tipo 2 con hipercolesterolemia con el genotipo S1S2 y el haplotipo más frecuente (Trp64/Trp64, A1/A1 y E3/E3) son hiperrespondedores al tratamiento con 20 mg de simvastatina respecto al genotipo S1S1.

ANEXOS

1. Glosario

A	Adenosina
ACAT	Acil-colesterol aciltransferasa
ADA	American Diabetes Association
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADO	Antidiabéticos orales
AGL	Ácidos grasos libres
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
AMG	Automonitoreización de la glucemia
AP	Arteriopatía periférica
Apo A	Apolipoproteína A
Apo B	Apolipoproteína B
Apo C-III	Apolipoproteína C-III
Apo E	Apolipoproteína E
ARA-II	Fármacos bloqueantes selectivos de los receptores de la angiotensina II
AVC	Accidente vasculo-cerebral
C	Citosina
c-HDL	Colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad
CI	Cardiopatía isquémica
c-LDL	Colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad
CMD	Con macroangiopatía diabética
CNHDL	Colesterol no c-HDL
CPK	Creatinfosfokinasa
CT	Colesterol total
c-VLDL	Colesterol transportado por las lipoproteínas de muy baja densidad
ECV	Enfermedad cardiovascular
EVC	Enfermedad vasculo-cerebral
EVP	Enfermedad vascular periférica
FA	Fosfatasa alcalina
FDA	Food and Drug Administration
FRCV	Factor de riesgo cardiovascular
G	Guanina
GBA	Glucemia Basal Alterada
GGT	Gammaglutamiltranspeptidasa
GOT	Glutaminoxalacética transaminasa o aspartato-aminotransferasa (AST)
GPT	Glutamicopirúvica transaminasa o alanino-aminotransferasa (ALT)
HbA_{1c}	Hemoglobina glicada o glucosilada
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HMGCoA	α -hidroxil- β -metilglutaril-coenzima A reductasa
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Intervalo de confianza
ICint/Cad	Índice cintura / cadera
IDL	Lipoproteína de densidad intermedia
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IMAO	Inhibidores de la monoamino oxiadasa
IMC	Índice de masa corporal
IRE	Insulin response element
LCAT	Lecitín colesterol aciltransferasa
LDH	Lactatodeshidrogenasa
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LH	Lipasa hepática
LP	Lipasa hepática
Lp (a)	Lipoproteína (a)
LPL	Lipoproteín lipasa
MD	Macroangiopatía diabética
MTHFR	Metiltetrahidrofolatoreductasa
NO	Óxido nítrico
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAD	Presión arterial diastólica
PAD_d	Presión arterial diastólica en decúbito supino
PAD_s	Presión arterial diastólica en sedestación
PAPPS	Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud
PAS	Presión arterial sistólica
PAS_d	Presión arterial sistólica en decúbito supino
PAS_s	Presión arterial sistólica en sedestación
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PPAR-γ	Receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas
PTD	Pliegue tricípital brazo derecho
PTEC	Proteína trasferidora de éster de colesterol
PTI	Pliegue tricípital brazo izquierdo
QM	Quilomicrones
RFLP	Fragmentos de restricción de longitud polimorfa
RPM	Revoluciones por minuto
SCA	Síndrome coronario agudo
SEA	Sociedad Española de Arteriosclerosis
SED	Sociedad Española de Diabetes
SEMFyC	Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria
sMD	Sin macroangiopatía diabética
SNP	Single nucleotide polymorphism
T	Tiamina
TAC	Tomografía axial computenrizada
TG	Triglicéridos
TNFα	Factor de necrosis tumoral
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad

2. Consentimiento informado

Estimado paciente:

En la diabetes mellitus se produce una elevación en los niveles de colesterol y triglicéridos en la sangre y en ocasiones este incremento de las grasas llega a cifras tan elevadas que debemos de extremar las recomendaciones dietéticas. A la vista de estos hallazgos los médicos de esta área Sanitaria han decidido llevar a cabo un estudio que permita conocer si este aumento de las grasas en la sangre puede ser debido a diferentes variaciones genéticas. Para ello queremos contar con su colaboración.

Los análisis de sangre se harán en ayunas a primera hora de la mañana, con material desechable de un sólo uso, modelo Vacutainer, con jeringas de extracción de vacío y entre las determinaciones analíticas, además del colesterol, se determinarán: triglicéridos, c-LDL, c-HDL, glucosa, ácido úrico, urea, creatinina, transaminasas e iones. Con ello conoceremos sus cifras de colesterol, perfil metabólico y funciones renal y hepática. También tenemos previsto realizar a algunos pacientes una sobrecarga oral de glucosa para conocer sus cifras de glucemia e insulina así como una monitorización de la presión arterial. Todos los resultados obtenidos serán comunicados.

Agradeciendo de antemano su colaboración, reciba un atento saludo.

EL EQUIPO INVESTIGADOR

AUTORIZO A QUE ME REALICEN LOS ANÁLISIS ANTES RESEÑADOS

NOMBRE:

FIRMA:

3. Encuesta dietética semicuantitativa

Preguntas	Respuestas	Fase		
		C0	C1	C2
¿Qué tipo de leche bebe normalmente?	Entera			
	Semidesnatada			
	Desnatada			
	No bebe			
Si bebe, ¿qué cantidad diaria	< 250 mL			
	250 – 500 mL			
	500 – 1000 mL			
	> 1000 mL			
Cuando come carne ¿le quita la grasa o la piel?	SI			
	NO			
¿Cuánto queso seco o semiseco toma a la semana	No toma			
	1 loncha			
	2 – 4 lonchas			
	> 5 lonchas			
¿Cuánto embutido, excluyendo aquellos bajos en grasa (pavo, jamón de york bajo en grasa), toma a la semana?	No toma			
	1 loncha			
	2 – 4 lonchas			
	> 5 lonchas			
¿Toma todos los días algún tipo de verdura?	SI			
	NO			
¿Cuántas piezas de fruta toman a la semana?	No toma			
	1 – 2			
	3 – 5			
	> 5			
¿Qué cantidad de dulces toma a la semana?	No toma			
	1 – 2			
	3 – 5			
	> 5			
Cuando cocina un alimento ¿qué grasa utiliza	Mantequilla			
	Margarina			
	Aceite de oliva			
	Otro aceite			
	No utiliza grasa			
¿Con qué grasa unta habitualmente el pan?	Mantequilla			
	Margarina			
	Aceite de oliva			
	Otro aceite			
	No utiliza grasa			
Consumo de alimentos por semanas: ¿cuántas veces?	Pescado			
	Carne			
¿Qué carne consume habitualmente?	Vacuno			
	Cerdo			
	Pollo			
	Otro			

<i>¿Cuántos huevos, incluidos los utilizados para cocinar, consume a la semana?</i>	<i>0</i>			
	<i>1 - 3</i>			
	<i>> 3</i>			

BIBLIOGRAFÍA

1. Harris MI. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care* 1.993; 16: 642 – 52.
2. Tamayo Marco B, Faure Nogueras E, Roche Asensio MJ, Rubio C, Sánchez Ortiz E, Salvador Oliván JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragón Spain. *Diabetes Care* 1.997; 20: 534 – 6.
3. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract* 1.999; 43: 33 – 40.
4. Rodríguez Paños B, Sanchis C, García Gosálvez F, Divisón JA, Artigao LM, López Abril J, et al. Prevalencia de diabetes mellitus y su asociación a otros factores de riesgo cardiovascular en la provincia de Albacete. *Aten Primaria* 2.000; 25: 84 – 97.
5. Ministerio de Sanidad. Encuesta Nacional de Salud de España 1.997. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1.999.
6. Mata M, Roset M, Badia X, Antoñanzas F, Ragel J. Impacto de la diabetes mellitus tipo 2 en la calidad de vida de los pacientes tratados en las consultas de atención primaria en España. *Aten Primaria* 2.003; 31: 493 – 9.
7. Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative retinopathy. *Diabetes Care* 1.992; 15: 1.875 – 91.
8. Marinell Roura J, Blanes Mompó I, Escudero Rodríguez JR, Ibáñez Esquembre V, Rodríguez Olay J. Prevalencia de la diabetes. En *Tratado de pie diabético*. 1.999: 1 – 15.
9. Centers for Disease Control. Lower extremity amputations among persons with diabetes mellitus – Washington, 1.988. *MMWR* 1.991; 40: 737 – 41.
10. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J et al. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidnes Dis* 1.998; 32: 992 – 9.
11. Sánchez Rodríguez A, Vicente Mérida D, González Meroño C, Martín Oterino JA, Sánchez Ledesma M^a, Hernández García JC. Epidemiología de los factores de riesgo cardiovascular en el paciente con diabetes mellitus. Serrano Rios M, ed. En: *Factores de Riesgo Cardiovascular en el Paciente Diabético*. Madrid: Jarpyo editores, 2.004. p. 27 – 47.
12. Nuevas recomendaciones para la clasificación el diagnóstico de la diabetes. *Educación diabetológica profesional* 1.997; 3: 3 – 6.
13. American Diabetes Association. Guide to Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes Care* 1.997; 20 (Supl 1): 21.

14. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1.997; 20: 1183 – 97.

15. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2.003; 26: S5 – S20.

16. American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2.004 ; 27 (Supl 1): 11 – 14.

17. Villar Álvarez F, Maiques Galán A, Brontons Cuixart C, Torcal Laguna J, Ortega Sánchez-Pinilla R, Vilaseca Canals J, et al. Actividades preventivas cardiovasculares en atención primaria. *Aten Primaria* 2.003; 32 (Supl 2): 15 –29.

18. American Diabetes Association. Standards Medical Care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2.002; (Supl 2): 244 – 48.

19. American Diabetes Association. Test of glycaemia in Diabetes. *Diabetes Care* 1.997; 20 (Supl 1): 18 – 20..

20. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1.998; 352: 837 – 53.

21. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control policy with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes patients (UKPDS 34). *Lancet* 1.998; 352: 854 – 65.

22. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews D, Manley S, Cull C, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2.000; 321: 405 – 12.

23. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Golditz G, Liu S, Solomon CG, Willer WC. Diet, life style, and the risk of type 2 diabetes mellitus and women. *N Engl J Med* 2.001; 345: 790 – 7.

24. Pan XR, Li GW, Hu UH. Effect of diet and exercise in preventing DM type 2 in people with impaired glucose intolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1.997; 20: 1.664 – 9.

25. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilane-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2.001; 344: 1.343 – 50.

26. Boyle PJ, King AB, Olansky L, Marchetti A, Lau H, Magar R, et al. Effects of pioglitazone and rosiglitazone on blood lipid levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: retrospective review of random y selected medical records. *Clin Ther* 2.002; 24: 378 – 96.
27. Chilcott, Tappenden P, Jones ML, Wight JP. A systematic review of the clinical effectiveness of pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2.001; 23: 1.792 – 823.
28. Jay S. Skyler. In: Lebovitz H ed. *Tratamiento de la Diabetes Mellitus y sus Complicaciones*. 3 ed. 1.998. p. 148 – 163.
29. Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease-integrating risk assessment with intervention. *Circulation* 1.999; 100: 988 – 98.
30. Villar Álvarez F, Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Lorenzo Piqueres A, Vilaseca Canals J, et al. Prevención cardiovascular en atención primaria. *Aten Primaria* 2.001; 28 (Supl 2): 13 – 26.
31. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use multiple-risk-factor assessment equations. A statement for health care professionals from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1.999; 34: 1.348 – 59.
32. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. Un update coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1.991; 83: 356 – 62.
33. WoodD, de Backer G, Faegerman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Task Force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the second Joint Task Force or European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1.998; 19: 1.434 – 503.
34. Baena Díez JM, Martínez Martínez JL, Álvarez Pérez B, Tomás Pelegrina J, Piñol Forcadell P, Raidó Quintana EM, et al. Riesgo cardiovascular asociado a las nuevas categorías diagnósticas de la diabetes mellitus propuestas por la Asociación Americana de Diabetes. *Aten Primaria* 2.001; 28: 31 – 38.
35. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Bacjer G, et al. Estimation of ten-years risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2.003; 24: 987 – 1.003.

36. Mitchell BD, Stern MP, Haggner SM, Hazuda HP, Patterson JK. Risk factors for cardiovascular mortality in Mexican Americans and non-Hispanic whites: the San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* 1.990; 131:423 – 33.
37. Calle H, Costa A, Díez-Espino J, Franch J, Goday A. Evaluación del cumplimiento de los objetivos de control metabólico de la diabetes mellitus tipo 2. Estudio TranSTAR. *Med Clin (Barc)* 2.003; 120: 446 – 50.
38. Consenso del Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes. La resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes mellitus tipo 2. *Med Clinica* 2.002. Documentos 1.
39. Sánchez Luque JJ, Ortiz García C, Rojano Martín JC, Mérida de la Torre FJ, Luque Martín JS, Morell Ocaña M. El síndrome metabólico crónico: ¿un modelo predictivo de riesgo de episodios macrovasculares?. *Aten Primaria* 1.997; 20: 168 – 72.
40. Gómez Blasco R, González Sánchez JL, Serrano Ríos M. Definición y clasificación de la diabetes mellitus. Síndrome metabólico: definición y clasificación. Concepto de síndrome metabólico. Serrano Rios ed. En: *Factores de Riesgo Cardiovascular en el Paciente Diabético*. Jarpyo editores 2.004. p 9 – 25.
41. Pasternak RC. Report of the Adult Treatment Panel III: the 2.001 National Cholesterol Education Program guidelines on the detection, evaluation and treatment of elevated cholesterol in adults. *Cardiol Clin* 2.003; 21: 393 – 8.
42. Romero R. Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular asociado a hiperinsulinemia y microalbuminuria. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1.996; 8: 116 – 8.
43. Egan BM, BM, Green EL, Goodfriend TL. Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Am J Hyperten* 2.001; 14: 1.165 – 255.
44. Bonora E, Kiechl S, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M, et al. Impaired glucose tolerance, Type II diabetes mellitus and carotid arteriosclerosis. Prospective results from the Bruneck Study. *Diabetología* 2.000; 43: 156 – 64.
45. Ruige HV, Assendelft WJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease; a meta-analysis. *Circulation* 1.998; 97: 996 – 1.001.
46. Tarnow L, Rosing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1.994; 17: 1247 – 51.

47. García Vallejo O, Lozano JV, Vegazo O, Jiménez FJ, Rodríguez G, Alonso FJ. Situación de la presión arterial en pacientes diabéticos atendidos en atención primaria. Estudio DIAPA. *Hipertensión* 2.002; 19 (Supl 2): 17 – 8.
48. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1.988; 37: 1597 – 607.
49. Epstein M, Sowers JR. Diabetes Mellitus and hypertension. *Hypertension* 1.992; 19: 403-18.
50. American Diabetes Association. Consensus statement on the treatment of hypertension in diabetes. *Diabetes Care* 1.993; 16: 1.394 – 401.
51. National High Blood Pressure Education Program Working Group. Report on hypertension and diabetes. *Hypertension* 1.994; 23: 145 – 58.
52. Jiménez Navarro C, Sánchez Luis C, Suárez Fernández C. Hipertensión arterial en el paciente diabético. Importancia, objetivos actuales y evidencia disponible. Serrano Rios Ed. En *Factores de Riesgo Cardiovascular en el Paciente Diabético*. Jarpyo editores 2.004. p 91 – 105.
53. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospect observational study. *BMJ* 2.000; 321: 412 – 9.
54. Aronson D, Rayfield E, editores. Diabetes y obesidad. En *Arteriosclerosis y enfermedad arterias coronarias*. 1.997: 347 – 83.
55. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al, for the CAPPP Study Group. Principal results of the Captopril Prevention Project (CAPPP). *Lancet* 1.999; 353: 3.917.
56. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2.000; 342: 145 – 53.
57. Weder AB. Sodium metabolism, hypertension, and diabetes. *Am J Med Sci* 1.994; 307 (Supl 1): S53-S-59.
58. Anderson EA, Mark AL. The vasodilator action of insulin: implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension* 1.993; 21: 136 – 41.

59. Comité de Directrices. 2.003. Directrices de la Sociedad de Hipertensión – Sociedad Europea de Cardiología para el tratamiento de la hipertensión arterial. *Journal of Hipertensión* 2.003; 21 (6): 1.011 – 53.
60. Chobanian AV, Bakris G, Black HR, Cushman W, Green LA, Izzo J, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. JNC 7 Report. *JAMA* 2.003; 289: 2.560 – 72.
61. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the losartan intervention for endpoint in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2.002; 359: 1.004 – 10.
62. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castell WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up on participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1.983; 67: 968 – 77.
63. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Eng J Med* 1990; 322: 882 – 9.
64. Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens CH, Willett WC. Body weight and longevity. A reassessment. *JAMA* 1987; 257: 353 – 8.
65. Documento de Consenso (SEA, SEEDO, SEEN). Dislipemia y obesidad. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1998; 10 (Supl 1): 3 – 42.
66. Aranceta J, Pérez C, Serra Ll, Ribas L, Quiles J, Vioque J et al. Prevalencia de la obesidad abdominal en España. Estudio SEEDO –97. *Med Clin (Barc)* 1.998; 111: 441 – 5.
67. Kalkhoff RK, Hark AH, Rupley D, Kissebah AH, Kelber S. Relationship of body fat distribution to blood pressure, carbohydrate tolerance, and plasma lipids in healthy obese women. *J Lab Clin Med* 1.983; 102: 621 – 7.
68. Kissebah AH, Vydekubgum M, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1.982; 54: 254 – 60.
69. Ostlund RE, Staten M, Khohrt WM, Schultz J, Malley M. The ratio of waist-to-hip circumference, plasma insulin levels, and glucose intolerance as independent predictor of the HDL₂ cholesterol level in older adults. *N Engl J Med* 1.990; 322: 229 – 34.
70. Bjorntorp P. Portal adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1.990; 10: 493 – 6.

71. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414:782 – 7.

72. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. Consenso español 1.995 para la evaluación de la obesidad y para la realización de estudios epidemiológicos. *Med Clin (Barc)* 1.996; 107: 782 – 7.

73. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes for abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460 – 8.

74. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1.984; 310: 356 – 60.

75. Bulpitt CJ, Beilihn U, Clifton P, Coles EC, Dollery CT, Gear JS, et al. Risk factors for death in treated hypertensive patients. Report from the DHSS hypertension care computing project. *Lancet* 1.979; 2: 134 – 8.

76. Patrick AW, Leslie PJ, Clarke BF, Frier BM. The natural history and associations of microalbuminuria in type 2 diabetes during the first year after diagnosis. *Diabetic Med* 1990; 7: 902 – 8.

77. Stehouver CDA, Nauta JJP, Zeldenrust GC, Hackeng WHL, Donker AJM, Den Ottolander GJH. Urinary albumin excretion, cardiovascular diseases, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1.992; 340: 319 – 23.

78. Mattock MB, Morrish BNJ, Viberti G, Keen H, Firtzgerald AP, Jackson G. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 1.992; 41: 736 – 41.

79. Gall MA, Borch-Johnsen K, Sielsen FS, Hougaard PH, Parving HH. Micro and macroalbuminuria as predictors of mortality in non-insulin-dependent (NIDDM) diabetes. *JASN* 1.993; 13: 30.

80. Neil A, Hawkins M, Potok M, Thorogood M, Cohen D, Mann J. A prospective population-based study of microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes Care* 1.993; 16: 996 – 1003.

81. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes-mellitus. *Arch Intern Med*. 2.000; 160: 1.093 – 100.

82. Redón J, Pascual JM. Microalbuminuria: un marcador de riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1.994; 6: 22 – 26.
83. HOPE Study investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2.001; 286: 421 – 6.
84. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetes nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2.001; 345: 870- 8.
85. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mirch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2.001; 345: 861 – 9.
86. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clark WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbersartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2.001; 345: 851 – 60.
87. Will J, Galuska D, Ford E, Mokdad A, Calle E. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective study. *Int J Epidemiol* 2.001; 30: 540 – 6.
88. Cabezas Peña MC. Tabaco y diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2.002; 118 (Supl 1): 54 – 60.
89. Haire-Joshn D, Russell GE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1.999; 22: 1.887 – 98.
90. StamLer J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1.993; 16: 434 – 44.
91. Hoogeveen EK, Cotense P, Jacobs C, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ. Hyperhomocysteinemia increases risk of death especially in type 2 diabetes: 5-year follow-up or the horn study. *Circulation* 2.000; 101: 1.506 – 11.
92. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1.998; 98: 731 – 3.
93. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1.997; 350: 430 – 6.
94. Laakso M. Epidemiology of diabetic dyslipidemia. *Diabetes reviews* 1.995; 3: 408 – 22.

95. Consensus Statement. Detection and management of lipid disorders in Diabetes. *Diabetes Care* 1.997; 19 (Supl 1): 96 – 102.
96. American Diabetes Association. Role of Cardiovascular Risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1.989; 12: 573 – 9.
97. Salgado M, Franch J, Pallas M, Oriol C, Grau J, Castellà J. Estadísticas y causas de mortalidad en la diabetes mellitus tipo 2. *Aten Primaria* 2.001; 27: 654 – 7.
98. Mur Martí T, Franch Nadal J, Morato Grieta J, Mena González Z A, Villarubias Calaf M, Llobera Serentill A. Macroangiopatía en la diabetes tipo II. El estudio Raval Sud. *Aten Primaria* 1.995; 16: 67 – 72.
99. González O, González T. La diabetes mellitus, una situación de riesgo cardiovascular muy especial. Mecanismos aterogénicos e implicaciones terapéuticas. *Clin Invest Arterioscl* 2.001; 13 (Supl 1): 62 – 7.
100. Ampudia-Blasco FJ, Navarro J. Enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2.002; 118: 306 – 11.
101. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2.000; 102: 1014 –9.
102. Pyörälä K, Olsson AG, Pedersen T. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1.997; 20: 614 – 9.
103. Kjekshus J, Pedersen TR. Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1.995; 76: 64 – 68.
104. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willet W, Speizer F, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease women. 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2.001; 161: 1717 – 23.
105. Lara Surinach N, Franch Nadal J, Morató Grieta J, Ergido Polo A, Puig Galy J, Castillejo Medina J. La dislipemia en la diabetes tipo II. ¿Un factor de riesgo para la macroangiopatía?. *Aten Primaria* 1.996; 18: 3 – 8.
106. Furberg C, Adams HP, Applegate WB, Byington R, Espeland M, Hartwell T, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1.994; 90: 1679 – 87.

107. Gerstein H, Yusuf S. Dysglucaemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1.996; 347: 949 – 50.
108. Moller D, Flier J. Insulin resistance mechanisms, syndromes and implications. *N Engl J Med* 1.991; 325: 938 – 48.
109. Bjornholt JV, Erikssen G, Asaser, Sandvik L, Nitter-Hauge S, Jervell J, et al. Fasting blood glucose : an underestimated risk factor for cardiovascular death. Results from a 22-year follow-up of healthy nondiabetic men. *Diabetes Care* 1.999; 37: 45 – 9.
110. Coutinho M, Gerstein HC, Wang J, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95.783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care* 1.999; 22:233 – 40.
111. Laakso M, Kuusisto J. Understanding patients needs diabetology for cardiologist. *Eur Heart J* 2.003; 5: 5 – 13.
112. Pascual DA, Valdés M, Garcia F, Garzón A, González J, García J, et al. Influencia de la diabetes mellitus en los resultados clínicos tardíos de la revascularización coronaria con stents. *Rev Esp Cardiol* 2.001; 54: 261 – 8.
113. Kannel B, McGree DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1.979; 241: 2.035 – 8.
114. Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. *Diabet Med* 1.989; 7: 360.
115. Sakurai T, Oka T, Hasegawa H, Igaki N, Miki S, Goto T. Comparison of lipids, apoproteins and associated enzyme activities between diabetic and nondiabetic end-stage renal disease. *Nephron* 1.992; 61: 409-14.
116. The Diabetes Control and Complication Trial Reasearch Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1.993; 329: 977 – 86.
117. Lehringer A editor. Lípidos, lipoproteínas y membranas. En *Bioquímica. Las bases moleculares de la estructura y función celular*. Editorial Omega 2.000. p. 285 – 314.
118. Ganong W editor. Metabolismo de los lípidos. En *Fisiología Médica*. Editorial El Manuel Moderno.1998. p. 259 – 301.
119. Seman LJ, DeLuca C, Jenner JL, Cuplles LA, McNamara Jr, Willson, et al. Lipoprotein(a) – cholesterol and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Clin Chem* 1.999; 45: 1.039 – 46.
120. Illingworth R. Lipoprotein metabolism. *Am J Kidney Dis*. 1993; 22: 90 – 97.

121. Karathanasis SK. Apolipoprotein multigene family: Tandem organization of human apolipoprotein A-I, C-III, and A-IV genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1.985; 82: 6374 – 8.
122. Paul-Hayase H, Rosseneu M, Robinson D, Van Bervliet JP, Deslypere JP. Polymorphisms in the apolipoprotein (apo) A-I/C-III/A-IV gene cluster: detection of genetic variation determining plasma apo A-I, apo C-III and apo A-IV concentrations. *Hum Genet*. 1.992; 88: 439 – 46.
123. Ginsberg H, Le NA, Goldberg IJ, Gibson JC, Rubinstein A, Wang-Iverson P, et al Apolipoprotein B metabolism in subjects with deficiency of apolipoproteins C-III and A-I. Evidence that apolipoprotein C-III inhibits catabolism of triglyceride-rich lipoproteins by lipoprotein lipase in vivo. *J Clin Invest*. 1.986; 78: 1287 – 95.
124. Al Muhtaseb N, Al Yousuf AR, Bajaj JS. Apolipoprotein A-I, A-II, B, C-II and C-III in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatrics*. 1.992; 89: 936 – 41.
125. Blue ML, Williams DL, Zucker S, Khan SA, Blum CB. Apolipoprotein E synthesis in human kidney, adrenal gland, and liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 1.983; 80: 283 – 7.
126. Beisiegel U, Weber W, Ihrke G, Herz J, Stanley KK. The LDL-receptor-related protein, LRP, is an apolipoprotein E-binding protein. *Nature* 1.989; 341: 162 – 4.
127. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1.986; 232: 34 – 47.
128. Streja D, Kallai MA, Steiner G. The metabolic heterogeneity of human very low-density lipoprotein triglyceride. *Metabolism* 1.977; 26: 1333.
129. Carmena R, Ascaso J. La dislipemia como factor de riesgo en la diabetes mellitus. *Med Clin* 2.002; 118 (Supl 1): 41 – 6.
130. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (UKPDS 23). *BMJ* 1.998; 316: 823 – 8.
131. Asakawa H, Tokunaga K, Kawakami F. Comparison of risk factors of macrovascular complication peripheral vascular disease, cerebral vascular disease and coronary heart disease in Japanese type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes complications* 2.000; 4: 307 – 313.

132. American Diabetes Association. Management of Dyslipidemia in Adults with Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 83 – 6.

133. Stern MP, Patterson JK, Haffner SM, Hazuda HP, Mitchell BD. Lack of awareness and treatment of hyperlipidemia in type II diabetes in a community survey. *JAMA* 1989; 262: 360 – 4.

134. Harris MI. Hipercholesterolemia in diabetes and glucose intolerance in U.S. population. *Diabetes Care* 1991; 14: 366 – 74.

135. Meco F, Pintó X. Dislipemias en el paciente diabético: importancia, objetivos actuales y evidencias disponibles. Serrano Rios M Ed. En *Factores de Riesgo Cardiovascular en el Paciente Diabético*. Jarpyo editoriales. 2004. p. 107 – 30.

136. Haffner SM, Moss SE, Klein BE. Lack of association between lipoprotein (a) concentration and coronary heart disease mortality in diabetes: the Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Metabolism* 1992; 41: 194 – 197.

137. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715 – 22.

138. Frayn KN. Insulin resistance and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1993; 4: 197 – 204.

139. Haffner SM. Lipoprotein (a) and diabetes. An update; *Diabetes Care* 1993; 16: 755 – 8.

140. Uusitupa M, Niskanen L, Siitonen O, Voutilainen, Pyörälä K. 5-year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin levels, and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects. *Circulation* 1990; 82: 27 – 36.

141. Brunzell JD, Hazzard WR, Motulsky AG, Bierman EL. Evidence for diabetes mellitus and genetic forms of hypertriglyceridemia as independent entities. *Metabolism* 1975; 24: 1115 – 21.

142. Taskinen MR, Beltz WF, Harper I, Fields RM, Schonfeld G, Grundy SM, et al. Effects of NIDDM on very-low-density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein B metabolism. Studies before and after sulfonylurea therapy. *Diabetes* 1986; 35: 1268 – 77.

143. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, Richard JL, Ducimetiere P, Thibault N, et al. Hypertriglyceridemia as a risk factor for coronary heart disease mortality in subjects with

impaired glucose tolerance or diabetes: results from the 11-year follow up of the Paris Prospective Study. *Diabetología* 1.989; 32: 300 – 4.

144. West KM, Ahuja MMS, Bennet PH, Czyczk A, de Acosta OM, Fuller JH, et al; The role of circulating glucose and triglyceride concentration and their interaction with other “risk factors” as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study; *Diabetes Care* 1.983; 6: 361 – 9.

145. Bjorntorp P. Metabolic implications of body distribution. *Diabetes Care* 1.991; 14: 1.132 – 43.

146. Sánchez Luque JJ, Luque Martín JS, Ortiz García C, Morell Ocaña M. Abordaje integral del Síndrome Metabólico Crónico desde la Atención Primaria. *FOMECO* 1.997; 5: 190 – 4.

147. Godschmid MG, Barrett-Connor E, Edelstein S, Wingard D, Cohn B, Herman W. Dyslipidemia and ischemic heart disease mortality among men and women with diabetes. *Circulation* 1.994; 89: 991 – 7.

148. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Surviel Study (4S). *Lancet* 1.994; 344: 1.283 – 9.

149. Shepherd J, Cobbe S, Ford I, Isles C, Lorimer R, MacFarlane P, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatina in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1.995; 333: 1.301 – 7.

150. Koskinen P, Mänttari M, Manninen V, Huttunen J, Heinonen O, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDMM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1.992; 15: 820 – 5.

151. Steinbrecher UP, Witztum JL. Glycosylation of low density lipoproteins or an extent comparable to that seen in diabetics slows their catabolism; *Diabetes* 1.984; 33: 130– 4.

152. Illingworth R, Erkelens W, Séller U, Thompson G, Tikkanen M. Defined daily doses in relation to hypolipidaemic efficacy of lovastatin, pravastatin and simvastatin. *Lancet* 1.994; 343: 1.554 – 5.

153. Arntzenius A, Kromhout D, Barth J, Reiber J, Bruschke A, Buis B, et al. Diet, lipoprotein and the progression on coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 1.985; 312: 805 – 11.

154. Laakso M, Sarlud H, Mykkanen L. Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Arteriosclerosis* 1.990; 10: 223 – 31.

155. Duell PB, Oram JF, Bierman EL. Nonenzymatic glycosylation of HDL and impaired HDL-receptor mediated cholesterol efflux. *Diabetes* 1.991; 40: 377 – 84.

156. Expert Panel of Detection Evaluation and Treatment o High Blood Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III, or ATP-III). *JAMA* 2.001; 285: 2486 – 97.

157. American Diabetes Association. Management of Dyslipidemia in adults with Diabetes. Position Statement. *Diabetes Care* 2.001; 24: 58 – 61.

158. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1.998; 339: 229 – 34.

159. Steiner G. Lipid intervention trials in diabetes. *Diabetes Care* 2.000; 23 (Supl 2): 49 – 53.

160. Evans JNM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between parents with type 2 diabetes mellitus and those who had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2.002; 324: 939 – 42.

161. Otzet I, Costa B, Franch J, Morató J, Pons P, IGT Research Group. Riesgo cardiovascular y metabolismo de la glucosa: acuerdos y discrepancias entre las clasificaciones de la OMS-85 y ADA-97. *Aten Primaria* 2.002; 29: 205 – 11.

162. Masana L. Las nuevas recomendaciones del National Colesterol Education Program. Un documento más metabólico y mediterráneo. *Clin Invest Arterioscl* 2.001; 13: 260 – 1.

163. Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2.002; 162: 1737 – 45.

164. Llor Vilá y Grupo de Dislipemia de la Sociedad Española de Medicina de Familia. Abordaje de la dislipemia en la diabetes mellitus en atención primaria. *Aten Primaria* 2.003; 32: 240 – 52.

165. Goday A, Franch J, Mata M. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2. Documento de consenso. *Avances en diabetología* 2.001; 17: 17 – 41.

166. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1.998; 97: 946 – 52.
167. Appendix B. Energetic of several domestic, recreative and sportif activities. En: McArdle WD, Katch FI, Katch VL, eds. *Exercise physiology, energy, nutrition and human performance*. Filadelfia: Lea & Febiger, 1.986: 634 – 41.
168. Fernández Fernández I, Artola Menéndez S. Fundamentos del tratamiento intensivo de la dislipemia diabética. *Med Clin (Barc)* 2.002;118 (Supl 1): 47 – 53.
169. Strandberg TE, Lehtot S, Pyörälä K, Kesäniemi A, Oksa H. Cholesterol lowering after participation in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) in Finland. *Eur Heart J* 1.997; 18: 1.725 – 7.
170. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, Dhanjil S, Nicolaides AN, Mahmood S, et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP). *Diabetes Care* 1.998; 21: 641 – 8.
171. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2.002; 166: 2597 – 604.
172. Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, Hodis HN, et al. Coronary angiographic changes with lovastatina therapy. The Monitors Atherosclerotic Regression Study (MARS). *Ann Intern Med* 1.993; 229: 969 – 976.
173. Waters D, Higginson L, Gladstone P, Boccuzzi SJ, Cook T, Lesperance J. Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductasa inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1.994; 89: 959 – 68.
174. Jukema JW, Bruschke AVG, van Boven AJ, Reiber J, Bal E, Zwiderman A, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1.995; 2: 2.528 – 40.
175. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID). Prevention of cardiovascular events and death with pravastatina in patients with coronary

heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N J Engl Med* 1.998; 339: 1.349 – 57.

176. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1.996; 335: 1.001 – 9.

177. Herd JA, Ballantyne CM, Farnen JA, Ferguson JJ, Jones PH, West MS, et al. Effects of fluvastatina on coronary atherosclerotic in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerotic Study [LCAS]). *Am J Cardiol* 1.997; 80: 278 – 86.

178. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC / BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2.002; 360: 7 – 22.

179. Pignone M, Philips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2.000; 321 : 1 – 5.

180. Gentile S, Turco S, Guarino G, Sasso CF, Amodio M, Magliano P, et al. Comparative efficacy study of atorvastatin vs simvastatin, pravastatin, lovastatin and placebo in type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Obes Metab* 2.000; 2: 355 – 62.

181. Pontrelli L, Parris W, Adeli K, Cheung RC. Atorvastatin treatment beneficially alters the lipoprotein profile and increases low-density lipoprotein particle diameter in patients with combined dyslipidemia and impaired fasting glucose/type 2 diabetes. *Metabolism* 2.002; 51: 334 – 342.

182. The Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) Study Group. The effect of aggressive versus standard lipid lowering by atorvastatin on diabetic dyslipidemia: the DALI study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes and diabetic dyslipidemia. *Diabetes Care* 2.001; 24: 1.335 – 41.

183. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of colesterol-lowering with simvastatin in 5.963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2.003; 361: 2.005 – 16.

184. Humphries SE. DNA polymorphism of the apolipoprotein genes: their use in the investigation of the genetic components of hyperlipidemia and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1.988; 72: 89 – 108.

-
185. Bruns G, Karathanasis SK, Breslow JL. Human apolipoprotein AI-CIII gene complex is located on chromosome 11. *Atherosclerosis* 1.984; 4: 97 – 102.
186. Shoulders CC, Harry PJ, Lagrost L, White SE, Shah NF, North JD, et al. Variation at the apo AI/CIII/AIV gene complex is associated with elevated plasma levels of apo CIII. *Atherosclerosis* 1.991; 87: 239 – 47.
187. Ferrell RE, Kamboh MI, Majumder PP, Valdez R, Weiss KM. Genetic Studies of human apolipoproteins. *Hum Hered.* 1.990; 40: 127 – 35.
188. Ito Y, Azrolan N, O'Connell A, Walsh A, Breslow JL. Hypertriglyceridemia as a result of human apo CIII gene expression in transgenic mice. *Science (Wash. DC)* 1.990; 249: 790 – 3.
189. McConathy WJ, Gesquiere JC, Bass H, Tartar A, Fruchart JC, Wang CS. Inhibition of lipoprotein lipase activity by synthetic peptides of apolipoprotein C-III. *J Lipid Res* 1.992; 33: 995 – 1000.
190. Ordovás JM. J. Genetic variations at the apolipoprotein A-I, C-III, A-IV gene complex. Galton D (ed) *DNA polymorphism as disease markers*. New York: Plenum press 1.991. p. 91 – 105.
191. Goff SP, Rambach A. SstI: a restriction endonuclease from *Streptomyces* sp. stanford. *Gene* 1.978; 3: 347 – 52.
192. Paul H, Galton D, Stocks J. DNA polymorphic patterns and haplotype arrangements of the apo A-I, apo C-III, apo A-IV gene cluster in different ethnic groups. *Hum Genet* 1.987; 75: 264 – 8.
193. Dammerman MM, Sandkuijl LA, Halaas J, Chung W, Breslow JL. An apolipoprotein C-III haplotype protective against hypertriglyceridemia is specified by promoter and 3' untranslated region polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1.993; 90: 4.562 – 66.
194. Rees A, Shoulders C, Stocks J, Galton D, Baralle F. DNA polymorphism adjacent to the human apolipoprotein A-I gene relationship to hypertriglyceridemia. *Lancet* 1.983; I: 444 – 6.
195. Rees A, Stocks J, Sharpe R, Vella A, Shoulders C, Katz J, Jowett N, Baralle F, Galton D. Deoxyribonucleic acid polymorphism in the apolipoprotein AI-CIII gene cluster. *J Clin Invest* 1.985; 76: 1.090 – 5.

196. Aalto-Setälä K, Kontula K, Sane T, Nieminen M, Nikkilä E. DNA polymorphism of apolipoprotein A-I/C-III and insulin genes in familial hypertriglyceridemia and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1.987; 66: 145 – 52.

197. Tybjaer-Hansen A, Nordestgaard B, Verdes L, Faergeman O, Humphries SE. Genetic markers in the apo AI-CIII-AIV gene cluster for combined hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, and predisposition to atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1.993; 100: 157 – 9.

198. Tas S. Strong association of a single nucleotide substitution in the 3' untranslated region of the apolipoprotein C-III gene with common hypertriglyceridemia in Arabs. *Clin Chem* 1.989; 35: 256 – 9.

199. Shoulders CC, Grantham TT, North JD, Gaspardone A, Tomai F, de Fazio A, et al. Hypertriglyceridemia and the apolipoprotein C-III gene locus: lack of association with the variant insulin response element in Italian school children. *Hum Genet* 1.996; 98: 557 – 6.

200. Hoffer MJ, Sijbrands EJ, De Man FH, Havekes LM, Smelt AH, Frants RR. Increased risk for endogenous hypertriglyceridaemia is associated with apolipoprotein C3 haplotype specified by the SstI polymorphism. *Eur J Clin Invest* 1.998; 28: 807 – 12.

201. Waterworth DM, Talmud PJ, Bujac SR, Fisher RM, Millar GJ, Humphries SE. Contribution of apolipoprotein C-III gene variants to determination of triglyceride levels and interaction with smoking in middle-aged men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2.000; 20: 2.663 – 9.

202. Zeng Q, Dammerman M, Takada Y, Matsunaga A, Breslow JL, Sasaki J. An apolipoprotein C-III marker associated with hypertriglyceridemia in Caucasians also confers increased risk in a west Japanese population. *Hum Genet* 1.995; 95: 371 – 5.

203. Ko YL, Ko YS, Wu SM, Teng MS, Chen FR, Hsu TS, et al. Interaction between obesity and genetic polymorphisms in the apolipoprotein C-III gene and lipoprotein lipase gene on the risk of hypertriglyceridemia in Chinese. *Hum Genet* 1.997; 100: 327 – 33.

204. Zhu W, Fena N, Wang Y. Variation of gene at the apolipoprotein C-III locus with the changes of serum lipid profile in school-aged children. *Wei Sheng Yan Jiu* 2.002; 31: 241 – 3.

205. Hong SH, Park WH, Lee CC, Song JH, Kim JQ. Association between genetic variations of apo AI-CIII-AIV cluster gene and hypertriglyceridemic subjects. *Clin Chem* 1.997; 43: 13 – 7.

206. Chhabra S, Narang R, Krishnan LR, Vasisht S, Agarwal DP, Srivastava LM, et al. Apolipoprotein C3 SstI polymorphism and triglyceride levels in Asian Indians. *BMC Genetics* 2002; 3: 9.
207. Porkka KV, Taimela S, Kontula K, Lehtimäki T, Aalto-Setälä K, Akerblom HK, et al. Variability gene effects of DNA polymorphisms at the apo B, apo AI/CIII and apo E loci on serum lipids: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Clin Genet* 1994; 45: 113 – 21.
208. Cole SA, Szathmary E, Ferrell RE. Gene and gene-product variation in the apolipoprotein AI/CIII/AIV cluster in the Dogrib Indians of the Northwest Territories. *Am J Hum Genet* 1989; 44: 835 – 43.
209. Sidoli A, Guidici G, Soria M, Vergani C. Restriction-fragment-length polymorphisms in the AI/CIII gene complex occurring in a family with hypoalphalipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1985; 62: 81 – 7.
210. Morris SW, Price WH. DNA sequence polymorphisms in the apolipoprotein A-I/C-III gene cluster. *Lancet* 1985; II: 1127 – 8.
211. Rees A, Stocks J, Paul H, Ochuchi Y, Galton D. Haplotypes identified by DNA polymorphisms at the apolipoprotein A-I and C-III loci and hypertriglyceridemia: a study in the Japanese population. *Hum Genet* 1986; 72: 168 – 71.
212. Song J, Park JW, Kim JQ. Linkage disequilibrium of the AI-CIII-AIV gene cluster and their relationship to plasma triglyceride, apolipoprotein AI and CIII levels in Koreans. *Mol Cells* 1998; 8: 12 – 8.
213. Aalto-Setälä K, Viikari J, Akerblom HK, Kusela V, Kontula K. DNA polymorphisms of the apolipoprotein B and A-I/C-III genes are associated with variations of serum low density lipoprotein cholesterol levels in childhood. *J Lipid Res* 1991; 32: 1477 – 87.
214. López-Miranda J, Jansen S, Ordovás JM, Salas J, Marín C, Castro P, et al. Influence of the SstI polymorphism at the apolipoprotein C-III gene locus on the plasma low-density-lipoprotein-cholesterol response to dietary monounsaturated fat. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 97 – 103.
215. Dallongeville J, Meirhaeghe A, Cottel D, Fruchart JC, Amouyel P, Helbecque N. Gender related association between genetic variations of apo C-III gene and lipid and lipoprotein variables in northern France. *Atherosclerosis* 2000; 150: 149 – 57.

216. Russo GT, Meigs JB, Cupples LA, Demissie S, Oros JD, Wilson PW, et al. Association of the *Sst-I* polymorphism at the ApoCIII gene locus with variations in lipid levels, lipoprotein subclass profiles and coronary heart disease risk: the Framingham offspring study. *Atherosclerosis* 2001; 158: 173 – 81.
217. Espino Montoro A, Barrios Artillo M, López Chozas JM, Cayuela A, Stiefel P, Villar J. Influence of polymorphism (RFLP-sstI) at the apolipoprotein C-III gene locus on the lipoprotein metabolism and insulin resistance in essential hypertensive patients. Interaction between gender and genetic polymorphism. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2003; 13: 194 – 201.
218. Shoulders CC, Ball MJ, Mann JL, Baralle FE. Genetic marker in apolipoprotein A-I/C-III gene complex associated with hypercholesterolaemia. *Lancet* 1986; II: 1286.
219. Shoulders CC, Ball MJ, Baralle FE. Variation in the A-I/C-III/A-IV gene complex: its association with hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1989; 80: 111 – 8.
220. Hayden MR, Kirk H, Clark C, Frohlich J, Rabkin S, McLeod R, et al. DNA polymorphisms in and around the apo A-I/C-III genes and genetic hyperlipidemias. *Am J Hum Genet* 1987; 40: 421 – 30.
221. Anderson RA, Wallace RB. Apoprotein A-I linked genetic polymorphisms associated with high density lipoprotein levels. *Clin Res* 1985; 33: 15.
222. Zaman MM, Ikemoto S, Yoshiite N, Date C, Yokohama T, Tanaka H. Association of apolipoprotein genetic polymorphisms with plasma cholesterol in a Japanese rural population. The Shibata Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3.495 – 504.
223. Hubacek JA, Pistulkova H, Skodova Z, Lanska V, Poledne R. Polymorphisms in genes for cholesterol ester transfer protein, apolipoprotein C-III and lipoprotein lipase in children with high and low cholesterol levels. *Cas Lek Cesk* 2001; 140: 79 – 81.
224. Olivieri O, Stranieri C, Bassi A, Zaia B, Girelli D, Pizzolo F, et al. ApoC-III gene polymorphisms and risk of coronary artery disease. *J Lipid Res* 2002; 43: 1.450 – 7.
225. Couillard C, Vohl MC, Engert JC, Lemieux I, Houde A, Alméras N, et al. Effect of apo C-III gene polymorphisms on the lipoprotein-lipid profile of viscerally obese men. *J Lipid Res* 2003; 44: 986 – 93.
226. Sijbrands EJ, Hoffer MJ, Meinders AE, Havekes LM, Frants RR, Smelt AH, et al. Severe hyperlipidemia in apolipoprotein E2 homozygotes due to a combined effect of hyperinsulinemia and an *Sst-I* polymorphism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2.722 – 9.

227. Waterworth DM, Ribalta J, Nicaud V, Dallongeville J, Humphries SE, Talmud P. Apo CIII gene variants modulate postprandial response to both glucose and fat tolerance tests. *Circulation* 1.999; 99: 1.872 – 7.
228. Ferns GA, Galton DJ. Haplotypes of the human apoprotein AI-CIII-AIV gene cluster in coronary atherosclerosis. *Hum Genet* 1.986; 73: 245 – 9.
229. Ferns GA, Ritchie C, Stocks J, Galton DJ. Genetic polymorphisms of apolipoprotein C-III and insulin in survivors of myocardial infarction. *Lancet* 1.985; II: 300 – 4.
230. Ordovás JM, Civeira F, Genest J, Craig S, Robbins AH, Meade T, et al. Restriction fragment length polymorphisms of the apolipoprotein A-I, C-III and A-IV gene locus. Relationships with lipids, apolipoproteins, and premature coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1.991; 87: 75 – 86.
231. De Lorenzo F, Rubba P, Monticelli A, Cocozza S. Coronary heart disease, echo-Doppler evidence of peripheral arterial disease and polymorphism of apolipoprotein B gene and apo AI/CIII cluster. *Angiology* 1.993; 44: 785 – 90.
232. De Lorenzo F, Monticelli A, Cocozza S, De Simone B, Rubba P. Extracoronary atherosclerosis and genetic variants of apolipoprotein AI-CIII cluster in myocardial infarction survivors from southern Italy. *Clin Invest* 1.994; 72: 435 – 41.
233. Wick U, Uit E, Engel W. Restriction fragment length polymorphisms at the apoprotein genes AI, CIII and B-100 and in the 5' flanking region of the insulin gene as possible markers of coronary heart disease. *Clin Genet* 1.995; 47: 184 – 90.
234. Tas S. Genetic predisposition to coronary heart disease and gene for apolipoprotein C-III. *Lancet* 1.991; 337: 113 – 4.
235. Kee F, Amouyel P, Fumaron F, Arveiler D, Cambou JP, Evans A, et al. Lack of association between genetic variations of apo AI-CIII-AIV gene cluster and myocardial infarction in a sample of European male: ECTIM study. *Atherosclerosis* 1.999; 145: 187 – 95.
236. Miettinen HE, Korpela K, Hämäläinen L, Kontula K. Polymorphisms of the apolipoprotein and angiotensin converting enzyme genes in young North Karelian patients with coronary heart disease. *Hum Genet* 1.994; 94: 189 – 92.
237. Paulweber B, Friedl W, Krempler F, Humphries SE, Sandhofer F. Genetic variation in the apolipoprotein AI-CIII-AIV gene cluster and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1.988; 73: 125 – 33.

238. Bai H, Saku K, Liu R, Imamura M, Arakawa K. Association between coronary heart disease and the apolipoprotein A-I/C-III/A-IV complex in a Japanese population. *Hum Genet* 1995; 95: 102 – 4.
239. Benlian P, Boileau C, Loux N, Pastier D, Masliah J, Coulon M, et al. Extended haplotypes and linkage disequilibrium between 11 markers at the apo A-I/C-III/A-IV gene cluster on chromosome 11. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 903 – 10.
240. Barbagallo CM, Averna MR, Amato S, Marino G, Labisi M, Rao AC, et al. Apolipoprotein profile in type II diabetic patients with and without coronary heart disease. *Acta Diabetol Lat.* 1990; 27: 371 – 7.
241. Ikeda T, Ohtani I, Fujiyama K, Hoshino T, Tanaka Y, Tekeuchi T, et al. Apolipoprotein levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus with clinical macroangiopathy. *Diabetes Metab.* 1991; 17: 373 – 8.
242. Rigoli L, Raimondo G, Di Benedetto A, Romano G, Procellini A, Campo S, et al. Apolipoprotein AI-CIII-AIV genetic polymorphisms and coronary heart disease in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1995; 32: 251 – 6.
243. Marcais C, Bernard S, Merlin M, Uhlmann M, Mestre B, Rochet-Mingret L, et al. Severe hypertriglyceridaemia in Type II diabetes: involvement of apo C-III *Sst-I* polymorphism, LPL mutations and apo E3 deficiency. *Diabetologia* 2000; 43: 1.346 – 52.
244. Gutiérrez C, Vendreli J, Broch R, Pastor R, Llor C, Simón I, et al. Polimorfismos de los genes de las apolipoproteínas AI-CIII, B y CII en pacientes con diabetes mellitus no insulinodependiente. Asociación con hiperlipemia. *Med Clin (Bar)* 1996; 107: 561 – 5.
245. Espino Montoro A, López Chozas JM. Genética y cardiopatía isquémica. Narbona Reina ed. En: Trabajos de investigación. Editorial Kronos 2000. p. 465 – 94.
246. Li WW, Dammerman M, Smith JD, Metzger S, Breslow JL, Leff T. Common genetic variation in the promoter of the human apo CIII gene abolishes regulation by insulin and may contribute to hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1995; 96: 2.601 – 5.
247. Tas S, Abdella NA. Blood pressure, coronary artery disease, and glycaemic control in type 2 diabetes mellitus: relation to apolipoprotein-CIII gene polymorphisms. *Lancet* 1994; 343: 1.194 – 5.
248. Maeda H, Hashimoto RK, Ogura T, Hiraga S, Uzawa H. Molecular cloning of a human apo C-III variant: Thr74→Ala74 mutation prevents O-glycosylation. *J Lipid Res* 1987; 28: 1.405 – 9.

249. Von Eckardstein A, Holz H, Sandkamp M, Weng W, Funke H, Assmann G. Apolipoprotein C-III (Lys58→Glu). Identification of an apolipoprotein C-III variant in a family with hyperalphalipoproteinemia. *J Clin Invest* 1.991; 87: 1.724 – 31.

250. Pullinger CR, Malloy MJ, Shahidi AK, Ghassemzadeh M, Duchateau P, Villagomez J, et al. A novel apolipoprotein C-III variant, apoC-III (Gln38→Lys), associated with moderate hypertriglyceridemia in a large kindred of Mexican origin. *J Lipid Res* 1.997; 38: 1.833 – 40.

251. Ordovás JM, Cassidy DK, Civeira F, Bisgaier CL, Schaefer EJ. Familial apolipoprotein A-I, C-III, and A-IV deficiency and premature atherosclerosis due to deletion of a gene complex on chromosome 11. *J Biol Chem* 1.989; 264: 16.339 – 42.

252. Li WW, Leff T. Regulation of apolipoprotein C-III gene transcription by insulin: characterization of an insulin response element in the C-III promoter. *Circulation* 1.994; 90: I-401.

253. Insull W, Kafonck S, Goldner D, Zieve F. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10 mg) with simvastatin (20 mg) at six weeks. ASSET Investigators. *Am J Cardiol* 2.001; 87: 554 – 9.

254. Hegele RA, Connely PW, Hanley AJ, Sun F, Harris SB, Zinman B. Common genomic variation in the APOC3 promoter associated with variation in plasma lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1.997; 17: 2.753 – 8.

255. Waterworth DM, Talmud PJ, Humphries SE, Wicks PD, Sagnella GA, Strazzullo P, et al. Variable effects of the ApoC3-482C>T variant on insulin, glucose and triglyceride concentrations in different ethnic groups. *Diabetologia* 2.001; 44: 245 – 48.

256. Dallongeville J, Meirhaeghe A, Cottel D, Fruchart JC, Amouyel P, Helbecque N. Polymorphisms in the insulin response element of ApoC-III gene promoter influence the correlation between insulin and triglycerides or triglyceride-rich lipoproteins in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2.001; 25: 1.012 – 7.

257. Talmud PJ, Berglund L, Hawe EM, Waterworth DM, Isasi CR, Deckelbaum RE, et al. Age-related effects of genetic variation on lipid levels: The Columbia University BioMarkers Study. *Pediatrics* 2.001; 108: E50.

258. Dallinga-Thie GM, Groennendijk M, Blom RN, De Bruin TW, De Kant E. Genetic heterogeneity in the apolipoprotein C-III promoter and effects of insulin. *J Lipid Res* 2.001; 42: 1.450 – 6.

259. Masana L, Febrer G, Cabaña J, Baroni MG, Marz W, Hoffmann MM, et al. Common genetic variants that relate to disorders of lipid transport in Spanish subjects with premature coronary artery disease. *Clin Sci* 2.001; 100: 183 – 90.

260. Groenendijk M, Cantor RM, Funke H, Dallinga-Thie GM. Two newly identified SNPs in the apo AI-CIII intergenic region are strongly associated with familial combined hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest* 2.001; 31: 852 – 9.

261. Antonarakis SE, Oettgen P, Chakravarti A, Halloran SL, Hudson RR, Feisee L, et al. DNA polymorphism haplotypes of the human apolipoprotein ApoA1-ApoC3-ApoA4 gene cluster. *Hum Genet* 1.988; 80: 265 – 73.

262. Groenendijk M, Cantor RM, Blom NH, Rotter JI, de Bruin TW, Dallinga-Thie GM. Association of plasma lipids and apolipoproteins with the insulin response element in the apo C-III promoter region in familial combined hyperlipidemia. *J Lipid Res* 1.999; 40: 1.036 – 44.

263. Dallinga-Thie GM, Trip M, Rotter JI, Cantor RM, Bu X, Lusi AJ, de Bruin T. Complex genetic contribution of the apo AI-CIII-AIV gene cluster to familial combined hyperlipidemia. Identification of different susceptibility haplotypes. *J Clin Invest* 1.997; 99: 953 – 61.

264. Talmud PJ, Humphries SE. Apolipoprotein C-III gene variation and dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol* 1.997; 8: 154 – 8.

265. Rall SC, Weisgraber KH, Innerarity TL, Mahley RW. Structural basis for receptor binding heterogeneity of apolipoprotein E from type III hyperlipoproteinemic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1.982; 79: 4.696 – 700.

266. Muros M, Rodríguez-Ferrer C. Apolipoprotein E polymorphism influence on lipids, apolipoproteins and Lp(a) in a Spanish population underexposing Apo E4. *Atherosclerosis* 1.996; 121: 13 – 21.

267. Gene M, Moreno P, Ezquerra M, Prat A, Huguet E, Adroer R et al. Low apolipoprotein E epsilon 4 allele frequency in the population of Catalonia (Spain) determined by PCR-RFLP and laser fluorescent sequencer. *Eur J Epidemiol* 1.997; 13: 841 – 3.

268. Valveny N, Esteban E, Kandil M, Moral P. Apo E polymorphism in Spanish and Moroccan populations. *Clin Genet* 1.997; 51: 354 – 6.

269. Bercedo Sanz A, González-Lamuno D, Muñoz Cacho P, Albajar Molera M, Rodríguez Rey JC, Braga Fernández S, et al. Association between lipid profile and Apo E genotype in Spanish children (8-15 years old). *An Esp Pediatr* 1.998; 49: 120 – 4.

270. Joven J, Simo JM, Vilella E, Camps J, Masana L, de Febrer G, et al. Lipoprotein (a) and the significance of the association between platelet glycoprotein IIIa polymorphisms and the risk of premature myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1.998; 140: 155 – 9.

271. Lahoz C, Osgood D, Wilson PW, Schaefer EJ, Ordovas JM. Frequency of phenotype-genotype discrepancies at the apolipoprotein E locus in a large population study. *Clin Chem* 1.996; 42: 1.817 – 23.

272. Lahoz C. Apolipoproteína E y enfermedad cardiovascular. En: De Oya M, Garcés C, editores. *Enfermedades cardiovasculares. Nutrición, genética y epidemiología*. Fundación Jiménez Díaz. Ediciones Doyma 2.000; 277 – 85.

273. Gerdes LU, Klausen IC, Sihm I, Faergeman O. Apolipoprotein E polymorphism in a Danish population compared to findings in 45 other study population around the world. *Genet Epidemiol* 1.992; 9: 155 – 67.

274. Dallongeville J, Lussier-Cancan S, Davignon J. Modulation of plasma triglyceride levels by apo E phenotype: a meta-analysis. *J Lipid Res* 1.992; 33: 447 – 54.

275. Knijff P, Havekes LM. Apolipoprotein E as a risk factor for coronary heart disease: a genetic and molecular biology approach. *Curr Opin Lipidol* 1.996; 7: 59 – 63.

276. Srinivasan SR, Ehnholm C, Elkasabany A, Berenson G. Influence of apolipoprotein E polymorphism on serum lipids and lipoprotein changes from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 1.999; 143: 435 – 43.

277. Carmena-Ramon R, Real JT, Ascaso JF, Ordovas JM, Carmena R. Effect of apolipoprotein E genotype on lipid levels and response to diet in familial hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2.000; 10: 7 – 13.

278. Parlier G, Thomas G, Bereziat G, Fontaine JL, Girardet JP. Relation of apolipoprotein E polymorphism to lipid metabolism in obese children. *Pediatr Res* 1.997; 41: 682 – 5.

279. Ordovas JM, Lopez-Miranda J, Mata P, Perez-Jimenez F, Lichtenstein AH, Schaefer EJ. Gene-diet interaction in determining plasma lipid response to dietary intervention. *Atherosclerosis* 1.995; 118: S11 – S27.

280. Ordovas JM, Schaefer EJ. Genes, variation of cholesterol and fat intake and serum lipids. *Curr Opin Lipidol* 1.999; 10: 15 – 22.

281. Ordovas JM, Schaefer EJ. Genetic determinants of plasma lipid response to dietary intervention: the role of the apo A-I, C-III, A-IV gene cluster and the apo E gene. *Br J Nutr* 2000; 83 (Supl 1): 27 – 36.

282. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 1 – 21.

283. Nieminen MS, Mattila KJ, Aalto-Setälä K, Kuusi T, Kontula K, Kauppinen-Makelin R et al. Lipoproteins and their genetic variation in subjects with and without angiographically verified coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 58 – 69.

284. Van Bockxmeer FM, Mamotte CD. Apolipoprotein epsilon 4 homozygosity in young men with coronary heart disease. *Lancet* 1992; 340: 879 – 80.

285. Ou T, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T, Amemiya H, Fujiwara H, Kawata K, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and apolipoprotein E polymorphisms are independent risk factors for coronary heart disease in Japanese: a case-control study. *Atherosclerosis* 1998; 137: 23 – 8.

286. Luc G, Bard JM, Arveiler D, Evans A, Cambou JO, Bingham A, et al. Impact of apolipoprotein E polymorphism on lipoproteins and risk of myocardial infarction. The ECTIM study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1412 – 9.

287. Sociedad Española de Arteriosclerosis y Sociedad Española de Diabetes. Dislipemia diabética: documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y la Sociedad Española de Diabetes. *Medicina Integral* 1998; 32: 251 – 9.

288. Fisher RM, Humphries SE, Talmud PJ. Common variation in the lipoprotein lipase gene: effects on plasma lipids and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1997; 135: 145 – 159.

289. Thorn JA, Chamverlain JC, Alcolado JC, Oka K, Chan L, Stocks J, Galton DJ. Lipoprotein and hepatic lipase gene variants in coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1990; 85: 55 – 60.

290. Mattu RK, Needham EW, Morgan R, Rees A, Hackshaw AK, Stocks J, Elwood PC, Galton DJ. DNA variants at the LPL gene locus associate with angiographically defined severity of atherosclerosis and serum lipoprotein levels in a Welsh population. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1090 – 1097.

291. Jemma R, Fumeron F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Arveiler D et al. Lipoprotein lipase gene polymorphism: associations with myocardial infarction and lipoprotein levels, the ECTIM study. *J Lipid Res* 1995 ; 36: 2141 – 6.

292. Ukkola O, Savolainen MJ, Salmela PI, von Dickhoff K, Kesaniemi YA. DNA polymorphisms at the lipoprotein lipase gene are associated with macroangiopathy in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1.995; 115: 99 – 105.
293. Rissanen J, Kuopusjarvi J, Pihlamaki J, Sipilainen R, Heikkinen S, Vanhala M, et al. The Trp64Arg polymorphism of the beta 3-Adrenergic receptor gene. Lack of association with NIDDM and features of insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1.997; 20:1319 – 23.
294. Riepponen P, Marniemi J, Rautaoja T. Immunoturbidimetric determination of apolipoprotein A-I and B in serum. *Scand J Clin Lab Invest* 1.987; 47: 739 – 44.
295. Gaubatz JW, Cushing GL, Morrisett JD. Quantitation, isolation and characterization of human lipoprotein (a). *Methods Enzymol* 1.986; 129: 167 – 85.
296. Clauss A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematol* 1.957; 17: 237 – 46.
297. Hasslacher C. Prevention of diabetic nephropathy. *Akt Endokrin Stoffw* 1.988; 10: 6.063.
298. Weinstein A, Sesso H, Min I, Cook N, Manson E, Buring J, et al. Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women. *JAMA* 2.004; 292: 1.188 – 94.
299. Kaplan N. Upper-Body Obesity, Glucose Intolerance, Hypertriglyceridemia, and Hypertensión. *Arch Intern Med* 1.989; 149: 1.514 – 20.
300. Coca A. Evolución del control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Controlpres 2001. *Hipertensión* 2.002; 19: 390 – 9.
301. Sheu WH, Jeng CY, Lee WJ, Lin SY, Pei D, Chen YT. Simvastatin treatment on postprandial hypertriglyceridemia in type 2 diabetes mellitus patients with combined hyperlipidemia. *Metabolism* 2.001; 50: 355 – 9.
302. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1.999; 341: 498 – 511.
303. Udawat H, Goyal RK. Lipid-lowering effect of simvastatin in patients of type 2 diabetes mellitus. *Indian Heart J* 2.001; 53: 172 – 6.
304. Hervás Angulo A, Lacosta Ramírez U, Brugarolas Brufau y Díez Espino J. Aplicabilidad en una comunidad (validez externa) de los estudios de prevención primaria de hipercolesterolemia. *Aten Primaria* 2.003; 32: 509 – 16.

305. Cuesta C, Rodenas S, Sanchez-Cabezudo M. Plasma lipids and VLDL composition in male non-insulin dependent diabetic patients: relation with HbA1c levels. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1.993; 80: 225 – 33.

306. Trembath RC, Thomas DJ, Hendra TJ, Yudkin JS, Galton DJ. Deoxuribonucleic acid polymorphism of the apolipoprotein AI-CIII-AIV cluster and coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes. *BMJ* 1.987; 294: 1.577 – 8.

307. Renard E, Dupuy AM, Monnier L, Crastes de Paulet A. DNA restriction polymorphisms of the apolipoprotein AI-CIII-AIV gen cluster: a genetic determinant of atherosclerosis in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic mellitus. *Diabet Med* 1.991; 8: 354 – 60.

308. Buettner R, Schaffler A, Arndt H, Rogler G, Nusser J, Zietz B, et al. The Trp64Arg polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene is not associated with obesity or type 2 diabetes mellitus in a large population-based Caucasian cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 1.998; 83: 2.892 – 7.

309. Pulkkinen A, Kareinen A, Saarinen L, Heikkinen S, Lehto S, Laakso M. The codon 64 polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene is not associated with coronary heart disease or insulin resistance in nondiabetic subjects and non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* 1.999; 48: 853 – 6.

310. Azuma N, Yoshimasa Y, Nishimura H, Yamamoto Y, Maxuzaki H, Suga J, et al. The significance of the Trp64Arg mutation of the beta 3-adrenergic receptor gene in impaired glucose tolerance, non-insulin-dependent diabetes mellitus, and insulin resistance in Japanese subjects. *Metabolism* 1.998; 47: 456 – 60.

311. Ringel J, Kreutz R, Distler A, Sharma AM. The Trp64Arg polymorphism of the beta-3-adrenergic receptor gene is associated with hypertension in men with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 2.000; 13: 1.027 – 31.

312. Shepherd J, Blaux GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Coble M, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2.002; 360: 1.623 – 30.

313. Downs JR, Clearfield M, Tyroler HA, Withney EJ, Krueyer W, Langendorfer A, et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TEXCAPS): additional perspectives on tolerability of long-term treatment with lovastatin. *Am J Cardiol* 2.001; 87: 1.074 – 9.

314. Chen X, Tian H, Liu R. Association of serum apolipoprotein C-III levels and apolipoprotein C-III gene Sst-I polymorphism with carotida intima-media thickness in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2.004; 66: 41 – 7.

315. Orden SCO/582/2.003, de 6 marzo. Directrices para la elaboración del Plan Integral de Cardiopatía Isquémica. BOE 67, de 19 de marzo de 2.003.