

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura

Ángel Sánchez-Recalde y Juan Carlos Kaski

Coronary Artery Disease Research Unit. Department of Cardiological Sciences.
St. George's Hospital Medical School. Londres.

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad que se asocia a un riesgo incrementado de enfermedad coronaria y que en la actualidad está adquiriendo el rango de pandemia en nuestra sociedad. Estudios epidemiológicos han demostrado que la resistencia a la insulina y la constelación de alteraciones metabólicas asociadas, como la dislipemia, la hipertensión, la obesidad y la hipercoagulabilidad, influyen en la prematuridad y severidad de la aterosclerosis que desarrollan los pacientes con diabetes mellitus. La relación entre la resistencia a la insulina y el proceso aterogénico es directa, pero también muy compleja. Es probable que la complejidad derive de la interacción que existe entre genes predisponentes a la resistencia a la insulina con otros que, independientemente, regulan el metabolismo lipídico, el sistema de coagulación y la biología de la pared arterial. Con el desarrollo de la biología molecular hemos podido apreciar qué mecanismos inmunológicos e inflamatorios subyacen al proceso de la resistencia a la insulina y de la aterosclerosis. Hoy día conocemos que el factor de transcripción nuclear kappa-beta regula la expresión de genes que codifican proteínas proinflamatorias, claves en el desarrollo de la placa de ateroma, y que en el estado de resistencia a la insulina existen múltiples factores activadores que pueden explicar la precocidad y severidad del proceso aterogénico. Las glitazonas, un nuevo grupo de antidiabéticos orales, son agonistas de otro factor de transcripción nuclear, el receptor γ activado del peroxisoma proliferador. De manera experimental, estos agentes han demostrado mejorar la sensibilidad periférica a la insulina y retardar la progresión de la aterosclerosis, posiblemente debido, entre otros mecanismos, a su efecto antiinflamatorio.

Palabras clave: *Diabetes mellitus. Aterosclerosis. Sistema inmunológico. Insulina. Placa de ateroma.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 751-763)

Diabetes Mellitus, Inflammation and Coronary Atherosclerosis: Current and Future Perspectives

Type 2 diabetes mellitus is a condition associated with an increased risk of coronary artery disease. This condition is currently reaching epidemic proportions in the Western world. Epidemiological studies have shown that insulin resistance and the constellation of metabolic alterations associated with type 2 diabetes mellitus such as dyslipidaemia, systemic hypertension, obesity and hypercoagulability, have an effect on the premature onset and severity of atherosclerosis. Albeit direct, the link between insulin resistance and atherogenesis is rather complex. It is likely that its complexity relates to the interaction between genes that predispose to insulin resistance and genes that independently regulate lipid metabolism, coagulation processes and biological responses of the arterial wall. The rapid development of molecular biology in recent years has resulted in a better understanding of the immune and inflammatory mechanisms that underlie insulin resistance and atherosclerosis. For example, it is known that nuclear transcription factors such as nuclear factor kappa beta and peroxisome proliferator-activated receptor γ are involved in atherosclerosis. The former modulates gene expression which encodes pro-inflammatory proteins vital for the development of the atheromatous plaque. In the presence of insulin resistance there are multiple activating factors that could explain the early onset and severity of atherosclerosis. Glitazones, the new oral antidiabetic drugs and agonists of peroxisome proliferator-activated receptor γ , have been shown to improve peripheral insulin sensitivity and to also delay atherosclerosis progression in experimental models. Their beneficial effects have been linked to their anti-inflammatory effect.

Key words: *Diabetes mellitus. Atherosclerosis. Immune system. Insulin. Plaque.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 751-763)

El Dr. A. Sánchez-Recalde recibe una beca de la Sociedad Española de Cardiología.

Correspondencia: Prof. J.C. Kaski.
Head of Coronary Artery Disease Research Unit.
Department of Cardiological Sciences.
St. George's Hospital Medical School. London SW17 ORE.
Correo electrónico: jkaski@sghmd.ac.uk

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica cuya morbilidad y mortalidad a largo plazo deriva de las consecuencias del desarrollo de enfermedad vascular aterosclerótica. La DM tipo 2 es la forma más frecuente y su prevalencia está aumentando de manera

ABREVIATURAS

DM: diabetes mellitus.
 HDL: lipoproteínas de alta densidad.
 LDL: lipoproteínas de baja densidad.
 VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.
 PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno.
 PCR: proteína C reactiva.
 IL: interleucinas.
 FNT- α : factor de necrosis tumoral alfa.
 ON: óxido nítrico.
 CML: célula muscular lisa.
 AGE: productos avanzados de la glicación.
 IFN- γ : interferón gamma.
 PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas.
 IGF-1: factor 1 de crecimiento insulina-like.
 FGF- β : factor beta transformador del crecimiento.
 FN- $\kappa\beta$: factor de transcripción nuclear kappa beta.
 PPAR- γ : receptor gamma activado del peroxisoma proliferador.

paralela al incremento de la edad poblacional y a la incidencia de la obesidad e inactividad física en las sociedades de países desarrollados¹. La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en pacientes con DM tipo 2². Existen evidencias de que los pacientes diabéticos que no han sufrido un síndrome coronario agudo tienen el mismo riesgo de padecerlo que aquellos no diabéticos que lo han sufrido previamente^{3,4}. Esto sugiere que, subyacente a la DM, puede existir una extensa aterosclerosis coronaria sin una obvia manifestación clínica. Además, el riesgo de muerte por un acontecimiento cardiovascular en los pacientes diabéticos es dos-cuatro veces mayor que en la población no diabética^{5,6}. Este exceso de mortalidad es más elevado en mujeres (cuatro-cinco veces) que en varones (dos-tres veces)^{3,7}. En los últimos años se ha constatado una disminución en la mortalidad de causa coronaria debido probablemente a los avances en el tratamiento médico, como el uso de agentes fibrinolíticos⁸, antiagregantes⁹, estatinas¹⁰, bloqueadores beta¹¹, insulino-terapia postinfarto de miocardio¹² y al mejor control de la hiperglucemia¹³. Sin embargo, esta disminución ha tenido menos impacto en pacientes diabéticos¹⁴. Por estos motivos, la American Heart Association considera la DM no como un simple factor independiente de riesgo, sino como una «verdadera enfermedad cardiovascular»¹.

La enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos suele ser de naturaleza difusa y ocasiona unas arterias coronarias no óptimas para la revascularización. Otra de las características es que por lo general progresa

con rapidez, por lo que tanto las angioplastias como *stent* como los injertos aortocoronarios suelen tener una vida media más corta en pacientes diabéticos que en no diabéticos¹⁵⁻¹⁷. Las causas de esta mayor severidad y rápida progresión en enfermos diabéticos no se han esclarecido por completo⁴.

En este artículo se revisan los posibles mecanismos de aterogénesis y enfermedad coronaria en la DM y se analiza el potencial beneficio de nuevos fármacos con acción antiinflamatoria y sensibilizante a la insulina.

RESISTENCIA A LA INSULINA, SÍNDROME METABÓLICO Y ATROSCLEOSIS

El mecanismo fisiopatogénico de la DM tipo 2 es en la actualidad poco conocido. Se postula la hipótesis de la combinación de un déficit de secreción de insulina por las células beta pancreáticas con una resistencia periférica a la acción de la insulina. La secreción de insulina disminuye con la edad y puede verse acelerada por factores genéticos¹⁸. La resistencia a la insulina es una anomalía celular compleja que implica a varios órganos, especialmente al tejido adiposo, al hígado y al músculo esquelético, y que predispone a varios defectos metabólicos^{19,20}. Hoy día se cree que la resistencia a la insulina se desarrolla como consecuencia de la interacción de factores ambientales (como los mencionados obesidad e inactividad física) y factores genéticos¹. De manera característica, la resistencia a la insulina precede en años al comienzo de la DM tipo 2^{21,22} y suele acompañarse de otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipemia, la obesidad, la hipertensión y un estado protrombótico. En 1988, Reaven describió el «síndrome X» como el conjunto de factores de riesgo metabólico que tienden a ocurrir en el mismo individuo y que pueden desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad coronaria²³. El elemento común y subyacente del síndrome es la resistencia a la insulina, mientras que el desarrollo de la DM tipo 2 y la enfermedad coronaria se postulan como alteraciones secundarias²³⁻²⁶. El síndrome metabólico es una entidad epidemiológica o una tendencia, y no un síndrome clínico que pueda ser diagnosticado y tratado²⁷. La importancia del síndrome X metabólico radica en que su descripción ha abierto nuevos caminos para la investigación de nuevos factores de riesgo cardiovascular. Actualmente, como componentes mayores del síndrome metabólico se consideran la dislipemia típica de esta entidad, el incremento de la presión arterial, la hiperglucemia y un estado protrombótico²⁰.

Dislipemia

Los tres componentes de la «dislipemia aterogénica» de la resistencia a la insulina son: incremento de las concentraciones de triglicéridos, descenso de las li-

poproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL) densas y de tamaño reducido. De nuevo nos encontramos ante una asociación epidemiológica, aunque es probable que exista un defecto metabólico subyacente y común, ya que es raro encontrarlas separadas en personas insulinoresistentes^{28,29}. Se ha postulado que el trastorno inicial en la resistencia a la insulina ocurre en el adipocito y consiste en una incapacidad para almacenar ácidos grasos secundaria a una alteración genética. Esto genera un flujo aumentado de ácidos grasos hacia el hígado, con el subsiguiente incremento en la formación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)³⁰. Esta sobreproducción de VLDL puede explicar el resto de alteraciones lipídicas características de este síndrome³¹. El intercambio de triglicéridos y ésteres de colesterol entre las VLDL con las HDL y las LDL puede enriquecer de triglicéridos a estas dos últimas lipoproteínas. La consecuente hidrólisis mediada por la lipoproteinlipasa y la lipasa hepática (la trigliceridemia aumenta la actividad de la lipoproteinlipasa)³² genera partículas de LDL pequeñas y densas, junto con una menor cantidad de HDL³³. Además, esta sobrecarga lipídica en el músculo esquelético disminuye la sensibilidad a la insulina y puede explicar la resistencia a ésta^{33,34}.

El estudio de Quebec ha demostrado que la presencia de LDL pequeñas y densas es un factor independiente de riesgo coronario lo que, añadido a las concentraciones elevadas de apo B, puede constituir el estado metabólico que mejor predice el desarrollo de la enfermedad coronaria³⁵. Se especula que estas LDL de menor tamaño son más susceptibles al estrés oxidativo y poseen una mayor capacidad de filtración en la pared arterial³⁶. Se ha establecido que la existencia de una concentración plasmática de HDL disminuida constituye un factor de riesgo coronario independiente³⁷. Lo mismo se cree de las VLDL remanentes (β -VLDL), que son ricas en colesterol y, por tanto, potencialmente aterogénicas³⁸.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es otro factor independiente de riesgo cardiovascular y la relación que mantiene con la resistencia a la insulina es una de las cuestiones más controvertidas de este síndrome³⁹. Los mecanismos implicados son el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático que ocurre en personas obesas y en aquellas insulinoresistentes⁴⁰ y el incremento en la reabsorción renal de sodio y agua estimulado por la insulina⁴¹; así mismo, últimamente se especula que los ácidos grasos y una acción alterada de la insulina pueden desencadenar una disfunción endotelial dependiente del endotelio⁴². Como la resistencia a la insulina se asocia al tipo de fibra y a la densidad capilar muscular⁴³, una disfunción endotelial microvascular en el músculo esquelético puede explicar tanto el desarrollo

de la hipertensión arterial como la resistencia a la insulina⁴⁴. El estudio HOPE dejó este interrogante al indicar que el tratamiento con ramipril, agente que mejora la disfunción endotelial, se asoció a un mayor retraso en el inicio de la DM tipo 2⁴⁵.

Alteraciones de la coagulación

La DM predispone a anomalías en la funcionalidad plaquetaria y en los sistemas de coagulación y fibrinolítico que favorecen el proceso trombótico. Factores como el fibrinógeno, el factor VII y el inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) están aumentados en la sangre de pacientes diabéticos e individuos con resistencia a la insulina^{46,47}. Otros, como la anti-trombina III, como resultado de la glicación no enzimática, presentan una actividad disminuida⁴⁸. Como comentaremos más adelante, estas alteraciones son fundamentales en la progresión y severidad de la enfermedad coronaria.

Hiperinsulinemia e hiperglucemia

Aunque hoy día se cree que existe una relación entre la hiperglucemia y el desarrollo de enfermedad coronaria⁴⁹, los estudios de intervención demostraron que la hiperglucemia es un factor de riesgo más importante en el desarrollo de complicaciones microvasculares. Es probable que la dislipemia tenga un papel más importante en la enfermedad macrovascular^{50,51}. Un reciente metaanálisis de 17 estudios prospectivos y de casos y controles consideró la hiperinsulinemia como un débil pero positivo indicador independiente de riesgo cardiovascular⁵². El Quebec Cardiovascular Study⁵³ demostró una asociación independiente entre la concentración de insulina y la enfermedad coronaria en varones. En el Multiple Risk Factor Intervention Trial⁵⁴ la hiperinsulinemia resultó ser un factor de riesgo sólo en varones con el fenotipo 3/2 de la apoproteína E. Por tanto, existe controversia en cuanto a si la hiperinsulinemia actúa como marcador del estado de resistencia a la insulina o como verdadero factor de riesgo cardiovascular. La resistencia a la insulina se correlaciona mejor con la enfermedad coronaria que la hiperinsulinemia. En el Insulin Resistance Atherosclerosis Study⁵⁵ se demostró una asociación significativa entre el grado de aterosclerosis carotídea y la resistencia a la insulina. Sin embargo, esta correlación no se evidenció en individuos de raza negra.

Aunque los epidemiólogos han intentado determinar si esta serie de factores actúan de manera independiente aumentando el riesgo de enfermedad coronaria, la compleja asociación entre los componentes del síndrome metabólico hace que delimitar la independencia de su potencial aterogénico sea extremadamente difícil.

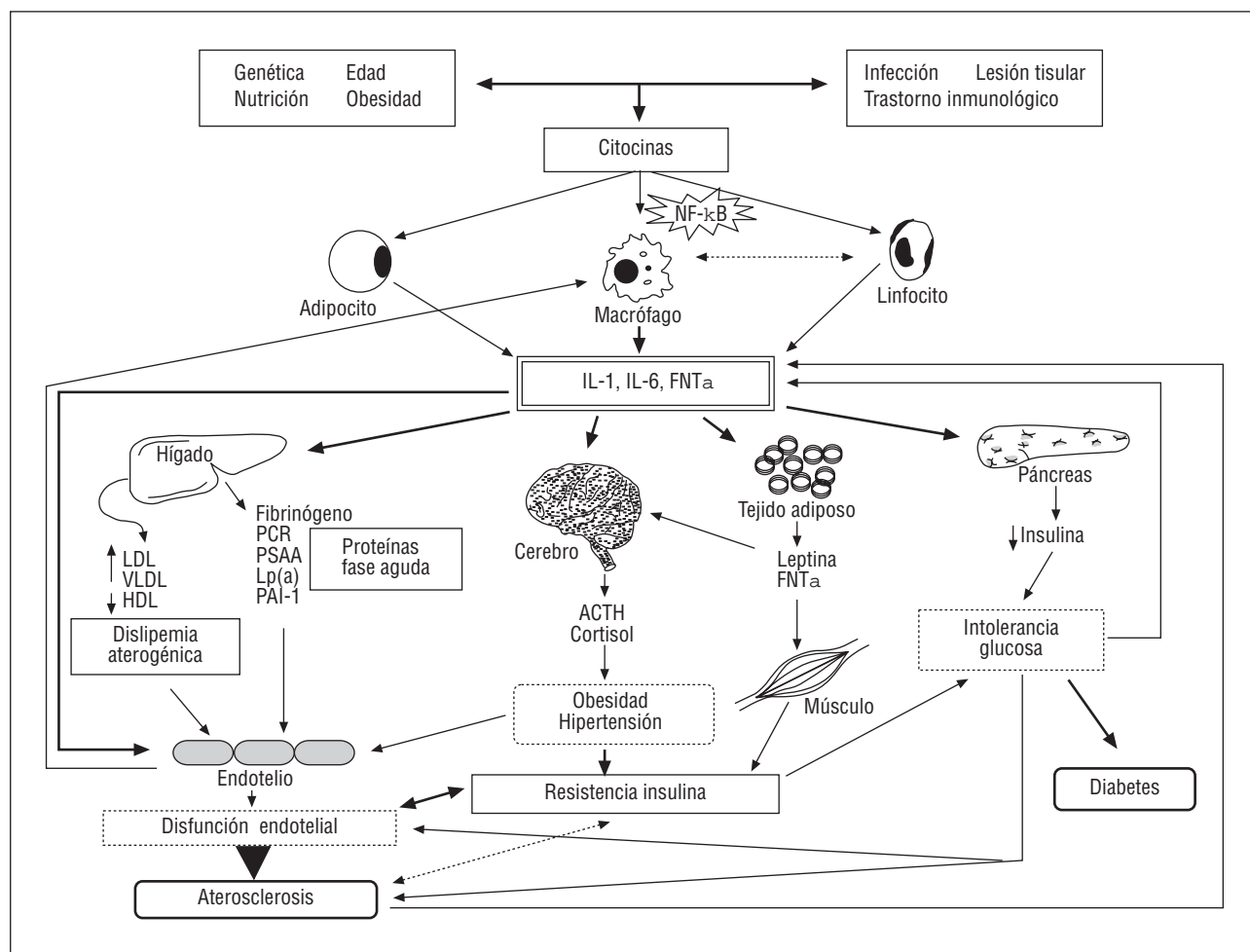


Fig. 1. Respuesta inmunológica e inflamatoria esquematizada, en la cual se demuestran las relaciones entre los diferentes componentes del síndrome de resistencia a la insulina y la aterosclerosis (véase texto). NF-κβ: factor nuclear kappa-beta; IL-1: interleucina 1; IL-6: interleucina 6; FNTα: factor de necrosis tumoral alfa; PCR: proteína C reactiva; PSAA: proteína sérica A-amiloide; Lp(a): lipoproteína A; PAI-1: inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno; LDL: lipoproteína de baja densidad; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; ACTH: hormona corticotropa adrenal.

INFLAMACIÓN, DIABETES Y ATEROSCLEROSIS

Actualmente existe una gran evidencia de que en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis subyacen mecanismos inmunológicos e inflamatorios^{56,57}. Numerosos estudios demostraron que proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno, la proteína sérica A-amiloide y diversas interleucinas fueron factores predictivos de progresión y severidad de enfermedad coronaria en la población general y en el subgrupo de pacientes diabéticos en particular⁵⁸⁻⁶⁰. Recientes investigaciones han revelado que la inflamación crónica y subclínica parece ser otro componente más del síndrome de resistencia a la insulina. Estudios epidemiológicos han demostrado que la PCR y otros marcadores de inflamación se asocian independientemente con la resistencia a la insulina y con marcadores de disfunción endotelial, etapa inicial del proceso ate-

rogénico^{61,62}. Es importante reseñar el papel que desempeña el tejido adiposo y, por tanto, la obesidad, en el mantenimiento de un estado de inflamación crónica, al secretar una variedad de moléculas biológicamente activas como la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (FNTα), la leptina y la adiponectina, que son determinantes en la regulación del proceso aterogénico y la resistencia a la insulina⁶²⁻⁶⁵. Esto nos dirige hacia la hipótesis de que una respuesta inmunológica e inflamatoria sistémica puede subyacer al desarrollo del síndrome metabólico, la DM y la aterosclerosis⁶⁶ (fig. 1).

Inflamación, diabetes y desarrollo de la placa aterosclerótica

La etiopatogenia de la aterosclerosis es multifactorial, lo cual se verifica con claridad en el paciente diabético⁶⁷. La disfunción endotelial está considera-

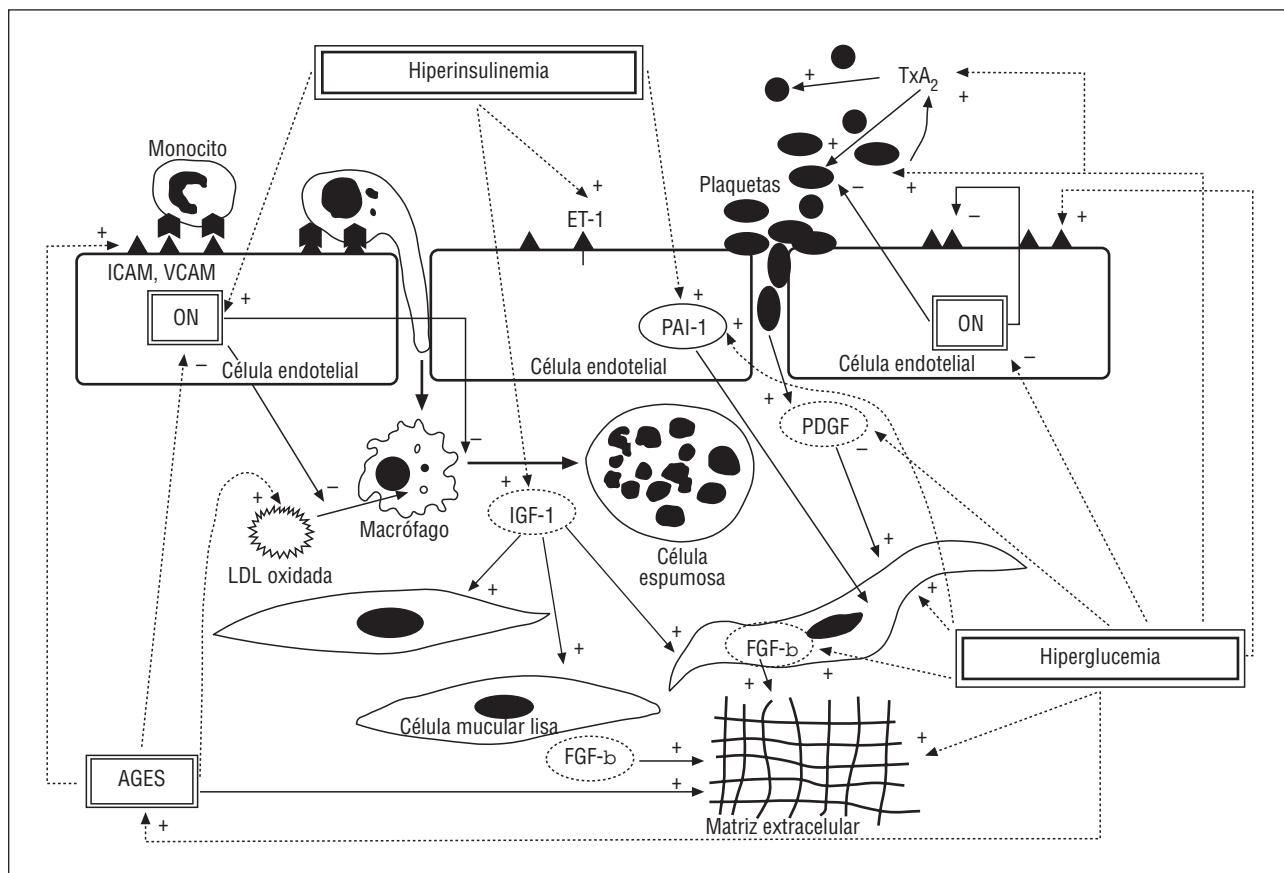


Fig. 2. Efectos biológicos de la hiperglucemia, hiperinsulinemia y productos AGE sobre las distintas células implicadas en el proceso de la aterosclerosis. ON: óxido nítrico; ET-1: endotelina 1; PAI-1: inhibidor 1 del activador del plasminógeno; IGF-1: factor 1 de crecimiento insulina-like. PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; FGF-β: factor beta transformador del crecimiento; AGEs: productos avanzados de la glicación; TxA₂: tromboxano A₂; ICAM: molécula 1 de adhesión intercelular; VCAM: molécula de adhesión de células vasculares; (+): efecto activador; (-): efecto inhibitor.

da como el estadio más precoz en el proceso aterogénico⁶⁸ y se ha asociado a factores de riesgo cardiovascular clásicos y otros más recientes, como la hiperhomocisteinemia, el estrés oxidativo y las infecciones crónicas⁶⁹. La consecuencia fisiológica de la disfunción endotelial es la disminución en la producción de óxido nítrico (ON), con la consiguiente pérdida de su función vasomotora y antiaterogénica (antiagregante, antiadhesiva, antiproliferativa y antioxidante). Además, la disfunción endotelial se asoció a un aumento de sustancias vasoconstrictoras, como las endotelinas⁷⁰. El primer cambio histopatológico en el proceso aterogénico es la acumulación de LDL en el espacio subintimal y la subsiguiente oxidación, llevada a cabo principalmente por macrófagos. Las LDL oxidadas son capaces de activar al endotelio suprayacente⁷¹⁻⁷³. Las células endoteliales activadas sintetizan selectinas, moléculas de adhesión y sustancias quimioatrativas que facilitan la unión y la posterior migración de linfocitos T y monocitos circulantes al espacio subendotelial. Aquí, los monocitos maduran a macrófagos, interna-

lizan las LDL oxidadas y se transforman en células espumosas, las cuales producen más radicales libres y liberan nuevas citocinas para la atracción de más macrófagos y células musculares lisas (CML)^{73,74}.

Se ha demostrado que personas jóvenes, familiares de primer grado de pacientes diabéticos, obesos o individuos insulinoresistentes, presentan disfunción endotelial con una vasodilatación dependiente del endotelio alterada, con independencia de otros factores de riesgo cardiovascular^{75,76}. Experimentalmente, la insulina produce vasodilatación dependiente de ON, pero en presencia de hiperglucemia y de un estado de resistencia a la insulina dicha vasodilatación es abolida⁷⁷. La hiperglucemia disminuye la disponibilidad de ON⁷⁸ y aumenta la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales⁷⁹. Esto se debe a que la hiperglucemia induce un incremento en la producción de radicales libres y favorece la glicación no enzimática de proteínas y lipoproteínas, con la subsiguiente producción de productos avanzados de la glicación (AGE). Se ha detectado la acumulación, tanto de AGE como de proteínas glicoxidadas, en las placas de ateroma de pa-

cientes diabéticos, lo que puede expresar la existencia de un mayor estrés oxidativo en la DM^{80,81}. Los AGE promueven la expresión de moléculas de adhesión⁸², la inactivación de ON⁸³, la migración de macrófagos⁸⁴ y la oxidación de LDL glicadas en su interior⁸⁵. Adicionalmente, la hiperglucemia disminuye la producción de prostaciclina, sustancia vasodilatadora y antiagregante⁸⁶. Es interesante señalar que la hiperinsulinemia estimula la síntesis de la endotelina 1, potente sustancia vasoconstrictora⁸⁷ (fig. 2). La hiperhomocisteinemia duplica el riesgo de muerte en los pacientes diabéticos, y se especula que actúa incrementando el ya alto grado de estrés oxidativo existente en la DM tipo 2⁸⁸.

Inflamación, diabetes y fisura de la placa aterosclerótica

La placa de ateroma es una estructura dinámica en la que existe un equilibrio entre la influencia destructiva de células inflamatorias y el efecto estabilizante de las células musculares lisas (CML)⁸⁹. Hoy día sabemos que las placas más vulnerables son las que poseen un mayor núcleo lipídico, una capa fibrosa más fina y una mayor proporción de células inflamatorias⁹⁰⁻⁹³. Los linfocitos T activados elaboran interferón- γ (IFN- γ) que inhibe la proliferación de las CML y su capacidad de síntesis de colágeno. Los macrófagos producen metaloproteinasas que degradan las proteínas de la matriz extracelular, sintetizan factor tisular e inducen apoptosis de las CML. Estos efectos celulares producen el adelgazamiento de la placa fibrosa, lo que predispone a un mayor riesgo de rotura⁹³. Cuando se produce la rotura o erosión de la placa de ateroma se exponen a la sangre el *core* lipídico con el factor tisular y la matriz colágena, que son altamente trombogénicos. Este acontecimiento induce la activación y la agregación plaquetaria, el depósito de fibrina y la formación del trombo⁹⁴. Recientemente, Moreno et al⁹⁵ demostraron que las placas ateromatosas de los pacientes diabéticos tienen un mayor contenido lipídico y una mayor infiltración macrofágica que las de los pacientes no diabéticos. También se sabe que las plaquetas de los pacientes diabéticos muestran una mayor adhesividad y agregabilidad⁹⁶. Además, la actividad de la vía del ácido araquidónico está incrementada en los pacientes diabéticos, presentan una mayor síntesis de tromboxano A₂, potente vasoconstrictor y activador plaquetario⁹⁷. Adicionalmente, la hiperinsulinemia incrementa las concentraciones del PAI-1 tanto en la sangre como en la pared arterial de los pacientes diabéticos^{46,47}. El PAI-1 inhibe la migración de las CML, lo que predispone a la formación de placas con una capa fibrosa fina y, por tanto, con una mayor predisposición a la rotura⁹⁸ (fig. 2). Así mismo, en muestras de reestenosis coronaria de pacientes diabéticos se observó un gran componente colágeno. Estos hallazgos sugieren que en el paciente diabético la placa es muy trombogénica⁹⁹.

Esto explica la gran propensión a la rotura, trombosis y cicatrización, entrando en un círculo vicioso de dos procesos muy agresivos en la DM como son el crecimiento y la vulnerabilidad de la placa. La mayoría de estos episodios son clínicamente silentes, lo que explica que en el momento del diagnóstico de la DM el riesgo cardiovascular del paciente diabético es el mismo que el de una persona no diabética con antecedentes isquémicos.

Inflamación, diabetes y reestenosis

La DM se asocia a un mayor índice de reestenosis tras los procedimientos de revascularización percutánea¹⁰⁰. La introducción del *stent* ha reducido su incidencia desde un 40 a un 15-20% según las series¹⁰¹. La reestenosis resulta de la compleja relación entre la trombosis, el remodelado vascular y la proliferación neointimal. La formación de la neointima es determinante en la reestenosis y es consecuencia de la acumulación de CML y de matriz extracelular¹⁰². Se ha demostrado que la insulina *in vitro* es un agente mitógeno de diversos tipos celulares, como las CML y los fibroblastos¹⁰³. El estado de resistencia a la insulina y la hiperglucemia aumentan la síntesis de factores que estimulan la proliferación de CML, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor 1 de crecimiento insulina-*like* (IGF-1). Otros factores inducen la producción de matriz extracelular por las CML, como el factor beta transformador del crecimiento (FGF- β)¹⁰⁴ (fig. 2). Además, la hiperglucemia inhibe la síntesis de heparán sulfato de la matriz extracelular, que es un potente inhibidor de las CML, lo que facilita su proliferación¹⁰⁰. Adicionalmente, los AGE ayudan al proceso de reestenosis al reclutar y activar células inflamatorias, y alterar las propiedades funcionales de los componentes de la matriz extracelular mediante el proceso de glicación¹⁰⁵. El tratamiento de la reestenosis es un reto para la cardiología actual y no existe ninguna terapia efectiva en la prevención de la hiperplasia intimal, a excepción de la braquiterapia¹⁰⁶, que parece ofrecer resultados prometedores.

Resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y factor nuclear- $\kappa\beta$

Actualmente conocemos que muchos de los genes que codifican proteínas clave en la respuesta inflamatoria de la aterosclerosis son modulados por el factor de transcripción nuclear- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) (tabla 1). El NF- $\kappa\beta$ reside de forma inactiva en el citoplasma de diversos tipos celulares y se activa por numerosos estímulos como el estrés oxidativo, las citocinas, diversos mitógenos, etc.¹⁰⁷. Su activación induce la expresión de interleucinas, TNF- α , INF- γ , moléculas de adhesión, metaloproteinasas y otros factores proinflamatorios clave en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis.

TABLA 1. Activadores y genes diana del factor nuclear- $\kappa\beta$

Activadores
Interleucinas, factores de crecimiento y mitógenos: FNT- α , IL-1, IFN- γ , PDGF
Microorganismos, virus y sus productos: LPS, CMV, C Pn
Factores físicos: estrés de rozamiento
Otros factores importantes en la diabetes mellitus: AGE, hiperglucemia, Ox-LDL, leptina, angiotensina-II
Modifica la transcripción de genes
Interleucinas y factores de crecimiento: FNT- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, M-CSF
Sustancias quimioatrativas: MCP-1
Moléculas de adhesión: E-selectinas, ICAM, VCAM
Enzimas: iNOS, COX-2, MMP
FNT- α : factor de necrosis tumoral alfa; IL: interleucinas; IFN- γ : interferón gamma; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; LPS: lipopolisacáridos; CMV: citomegalovirus; C Pn: <i>Chlamydia pneumoniae</i> ; AGE: productos finales de la glicación; Ox-LDL: lipoproteínas de baja densidad oxidadas; M-CSF: factor estimulante de las colonias de macrófagos; MCP-1: proteína 1 quimioatrativa del macrófago; ICAM: molécula de adhesión intercelular; VCAM: molécula de adhesión de células vasculares; iNOS: sintasa inducible del óxido nítrico; COX-2: ciclooxigenasa 2; MMP: metaloproteinasas.

sis¹⁰⁷. Sabemos que el aumento de la actividad de este factor de transcripción nuclear se correlaciona con la extensión y severidad de la enfermedad coronaria (García-Moll et al, datos no publicados) y con la actividad de la placa¹⁰⁸. Recientemente se ha demostrado de manera experimental que la insulina *per se* no activa el NF- $\kappa\beta$, pero potencia el efecto de la hiperglucemia, los AGE y la angiotensina II en la activación del NF- $\kappa\beta$, lo que ha llevado a la hipótesis de que en el microambiente resultante de la resistencia a la insulina existen múltiples factores que pueden activarlo y, en consecuencia, acelerar el proceso de la aterosclerosis¹⁰⁹.

DIABETES Y ATROSCLEROSIS. PAPEL DE LOS RECEPTORES GAMMA ACTIVADOS DEL PEROXISOMA PROLIFERADOR (PPAR- γ)

Resistencia a la insulina, aterosclerosis y PPAR- γ

El receptor gamma activado del peroxisoma proliferador (PPAR γ) es un receptor nuclear que actúa como factor de transcripción dependiente del ligando (fig. 3)¹¹⁰. El PPAR γ se expresa en los tejidos diana de la insulina y su activación regula el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos¹¹¹. Agonistas de los PPAR γ , como los nuevos antidiabéticos orales de la clase de las glitazonas, han demostrado aumentar la sensibilidad periférica a la insulina y mejorar el estado de resistencia a la insulina en pacientes diabéticos tipo 2¹¹². Además del control glucémico, los pacientes diabéticos mejoraron todos los componentes del síndrome metabólico (disminución de triglicéridos, ácidos grasos, LDL, PAI-1, cifras tensionales y aumento de las HDL)^{113,114} (tabla 2) y en un estudio se demostró regresión de la aterosclerosis¹¹⁵. El reciente descubrimiento de los PPAR γ nos ofrece otra evidencia más de la asociación entre la resistencia a la insulina, la DM y la aterosclerosis.

Inflamación, aterosclerosis y PPAR γ

Los PPAR γ se expresan en células presentes dentro de la placas de aterosclerosis humanas¹¹⁶. Experimentalmente, en células humanas los agonistas del PPAR γ inhiben la expresión de moléculas de adhesión, endotelinas y PAI-1 en células endoteliales¹¹⁷⁻¹¹⁹. También inhiben la proliferación de las CML¹²⁰. En el macrófago inhiben la liberación de metaloproteinasas¹²¹, producen su apoptosis y regulan su metabolismo lipídico¹²². Así mismo, estimulan en el macrófago la expresión de otro tipo de receptores (CLA-1/SR-BI) que se unen con gran afinidad a las HDL y desempeñan un papel importante en el transporte del colesterol desde los vasos sanguíneos al hígado. Por otro lado, se han descrito acciones proaterogénicas en el macrófago; así, la activación de los PPAR γ promueve la internalización de LDL oxidadas y la transformación del macrófago en célula espumosa. Recientemente se ha demostrado que el estado de hiperglucemia en la DM tipo 2 produce una alteración en la regulación de los PPAR γ de los macrófagos, lo que probablemente es determinante en la severidad y prematuridad de la aterosclerosis en los pacientes diabéticos¹²³. Como vemos, la activación de los PPAR γ regula la homeostasis del colesterol y de la placa aterosclerótica en distintas localizaciones con acciones tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, pero el efecto neto es antiaterogénico.

En pacientes diabéticos tipo 2, el tratamiento con glitazonas, además de sus efectos metabólicos, mejoró la disfunción endotelial y los episodios de angina vasospástica¹²⁴, redujo la proliferación neointimal tras la implantación de *stent* coronario¹²⁵, mejoró la función sistólica del ventrículo izquierdo¹²⁶ y redujo las concentraciones de reactantes de fase aguda¹²⁷, LDL oxidadas y moléculas de adhesión¹²⁸. Por tanto, se abre una nueva y esperanzadora vía de actuación en el complejo mundo de la resistencia a la insulina, DM y enfermedad coronaria. Estudios futuros, tanto en pacien-

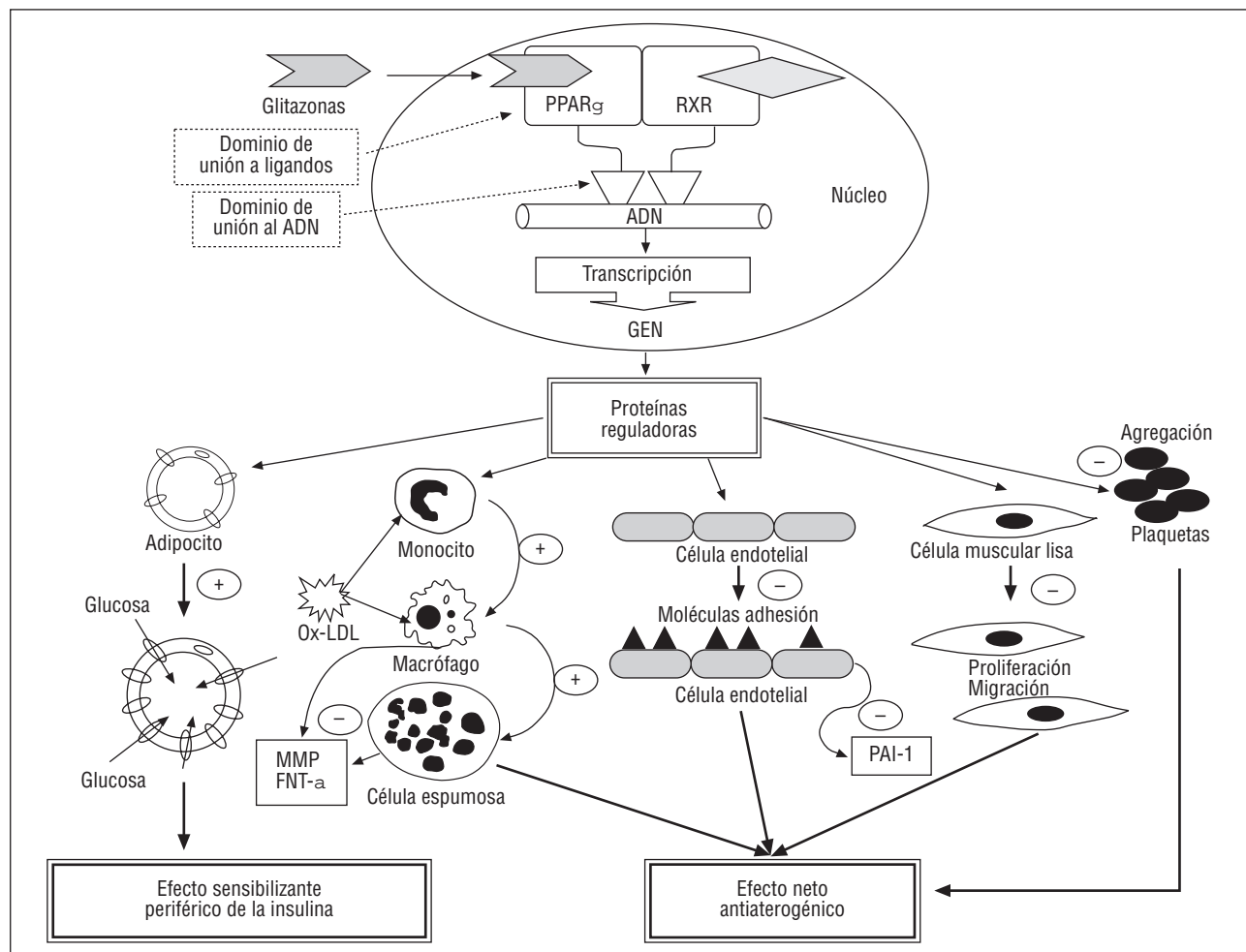


Fig. 3. Representación esquemática del receptor γ activado del peroxisoma proliferador y del receptor X retinoide, que actúan conjuntamente. En el núcleo de diversos tipos celulares regulan la transcripción de proteínas clave en el desarrollo del proceso de la aterosclerosis y de la resistencia a la insulina (véase texto). PPAR γ : receptor γ activado del peroxisoma proliferador; RXR: receptor X retinoide; Ox-LDL: lipoproteínas de baja densidad oxidadas; MMP: metaloproteinasas; FNT- α : factor de necrosis tumoral alfa; PAI-1: inhibidor 1 del activador del plasminógeno.

tes diabéticos como en no diabéticos, nos aportarán información sobre si el efecto antiaterogénico se debe a una acción vascular directa, a la mejoría en las alteraciones metabólicas, o a ambos efectos.

TERAPIA ANTIINFLAMATORIA, ATEROGÉNESIS Y DIABETES

La tendencia actual es la implantación de un esquema terapéutico multifactorial y agresivo en el paciente diabético. Con la adquisición de buenos hábitos higiénico-dietéticos podemos mejorar el estado de la resistencia a la insulina y el control de los factores de riesgo asociados. Cuando estas medidas no son suficientes debemos implantar la terapia farmacológica más adecuada. Así, tanto en prevención primaria como en secundaria disponemos de estatinas y fibratos para el tratamiento de la dislipemia aterogénica, que es determinante en la afectación macrovascular. Se ha demos-

trado que el beneficio de las estatinas no se explica por completo por el efecto antilipídico. Recientemente, la pravastatina demostró reducir las concentraciones de PCR con independencia de la magnitud en la reducción lipídica en pacientes que habían presentado un infarto de miocardio¹²⁹. Diversas estatinas han demostrado mejorar la disfunción endotelial, estabilizar la placa y tener un efecto antitrombótico¹³⁰. Tanto las estatinas como los fibratos son agonistas del PPAR γ y pueden tener, por tanto, un efecto antiinflamatorio. En un reciente estudio, los fibratos han demostrado reducir las concentraciones de IGF-1, junto con un enlentecimiento en la progresión de la aterosclerosis¹³¹. Como tratamiento antitrombótico, el uso de salicilatos está establecido en prevención secundaria y la Asociación Americana de la Diabetes recomienda su uso en prevención primaria en pacientes diabéticos, sobre todo en aquellos de más alto riesgo¹³². Además de la inhibición de la enzima ciclooxygenasa, estos agentes pue-

TABLA 2. Principales efectos metabólicos y cardiovasculares de los agonistas de los PPAR- γ **Efectos metabólicos**

Aumento de la sensibilidad periférica a la insulina: modulación de la diferenciación del adipocito
 Disminución de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, ácidos grasos y LDL
 Aumento de las HDL

Efectos cardiovasculares

Disminución de la presión arterial
 Disminución del PAI-1
 Inhibición de la agregación plaquetaria
 Inhibición de la migración y proliferación de las células musculares lisas
 Inhibición de la expresión de moléculas de adhesión y endotelinas por células endoteliales
 Inhibición de la síntesis de citocinas y factores de crecimiento: FNT- α , IL-6
 Modulación de otros factores de transcripción nuclear (inhibición del NF- κ B)
 Inhibición de la liberación de metaloproteinasas por parte del macrófago
 Inducción de apoptosis en el macrófago
 Promueve la diferenciación del monocito a macrófago*
 Promueve la internalización de Ox-LDL en el macrófago y célula espumosa*

*Efecto proaterogénico.

LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; PAI-1: inhibidor 1 del activador del plasminógeno; FNT- α : factor de necrosis tumoral alfa; IL-6: interleucina 6; NF- κ B: factor de transcripción nuclear kappa-beta; Ox-LDL: lipoproteínas de baja densidad oxidadas.

den tener mecanismos adicionales, incluida la inhibición del NF- κ B. El uso de salicilatos demostró disminuir el riesgo de infarto de miocardio en varones sanos y se asoció de manera significativa con una reducción en las concentraciones plasmáticas de la PCR¹³³. En otro trabajo, el ácido acetilsalicílico disminuyó la concentración de citocinas proinflamatorias y la PCR en pacientes con enfermedad coronaria documentada¹³⁴. Tampoco debemos olvidar el efecto beneficioso de los antagonistas de los receptores IIb/IIIa plaquetarios en pacientes diabéticos con síndromes coronarios agudos con o sin intervencionismo coronario^{135,136}. Otras medidas, como el uso de antioxidantes, pueden resultar especialmente útiles en el paciente diabético, en el cual los procesos oxidativos están incrementados¹³⁷. Las nuevas glitazonas, como hemos comentado con anterioridad, mediante sus acciones antiinflamatoria y sensibilizante periférica de la insulina, son fármacos prometedores en el tratamiento del enfermo diabético. Además de la utilización de estos agentes con acciones antiinflamatorias y sensibilizantes a la insulina, es imprescindible insistir en la importancia de un buen control de las alteraciones metabólicas de la DM. Aunque existe controversia en cuanto al papel de la hiperglucemia en el desarrollo de la enfermedad coronaria, el estudio Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI)¹² tras infarto de miocardio ha demostrado que el buen control glucémico disminuye significativamente la mortalidad a largo plazo. En el campo de la prevención primaria, el estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁵⁰ demostró que el buen control metabólico reducía en un 16% la incidencia de infarto de miocardio. En otro reciente estudio se halló que, tras efectuar

una angioplastia¹³⁸, el principal determinante de mal pronóstico a largo plazo era el mal control glucémico, y no necesariamente el tamaño del vaso.

Por tanto, concluimos que la DM se asocia de forma compleja, pero directa, con una temprana y rápida progresión de la aterosclerosis coronaria. Los mecanismos inmunitarios e inflamatorios que subyacen al proceso aterogénico y que parecen influir de manera directa en el crecimiento y la rotura de la placa de aterosclerosis son particularmente agresivos en el paciente diabético. La implantación de un plan terapéutico temprano y racional, tanto en prevención primaria como en secundaria, puede reducir el incrementado riesgo cardiovascular que presentan los pacientes diabéticos. Nuevos antidiabéticos orales con propiedades antiinflamatorias y sensibilizantes a la acción de la insulina, que actúan modificando la transcripción genética de factores clave implicados en el proceso de la aterosclerosis, han abierto una nueva vía de actuación terapéutica en el tratamiento del paciente diabético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-1146.
2. Stamler J, Vaccano O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes mellitus and other risk factors and 12 year mortality for men screened in the Multi Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 10: 434-444.
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyrola K, Laasko M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type II diabe-

- tes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
4. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D et al, for the OASIS Registry Investigators. 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* 2000; 102: 1014-1019.
 5. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation* 1979; 59: 8-13.
 6. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 463-524.
 7. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA* 1979; 241: 2035-2038.
 8. Koon-Hou M, Topol EJ. Emerging concepts in the management of acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 563-568.
 9. Kleiman NS, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Miller DP, Aguirre FV, Anderson KM et al. Diabetes mellitus, glycoprotein IIb/IIIa blockade, and heparin. Evidence for a complex interaction in a Multicenter Trial. *Circulation* 1998; 97: 1912-1920.
 10. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. 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* 1997; 20: 614-620 [fe de errores en *Diabetes Care* 1997; 20: 1048].
 11. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 489-497.
 12. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. Long-Term Results From the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study. *Circulation* 1999; 99: 2626-2632.
 13. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *Br Med J* 1998; 316: 823-828.
 14. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999; 281: 1291-1297.
 15. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW, for the Investigators of the NHLBI PTCA Registry. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996; 94: 1818-1825.
 16. Detre KM, Lombardero MS, Brooks MM, Hardison RM, Holubkov R, Sopko G et al. for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators. The effect of previous coronary-artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes who have acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 342: 989-997.
 17. Whang W, Bigger JT Jr. Diabetes and outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients with severe left ventricular dysfunction: results from The CABG Patch Trial database. The CABG Patch Trial Investigators and Coordinators. *J Am Cardiol* 2000; 36: 1166-1172.
 18. Dechenes CJ, Verchere CB, Andrikopoulos S, Kahn SE. Human aging is associated with parallel reductions in insulin and amylin release. *Am J Physiol* 1998; 275: E785-E791.
 19. Cline GW, Petersen KF, Krssak M, Shen J, Hundal RS, Trajanoski Z et al. Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 1999; 341: 240-246.
 20. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 83: F25-F29.
 21. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 1990; 113: 909-915.
 22. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med* 1993; 329: 1988-1992.
 23. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
 24. Sheu WH, Jeng CY, Young MS, Le WJ, Chen YT. Coronary artery disease risk predicted by insulin resistance, plasma lipids, and hypertension in people without diabetes. *Am J Med Sci* 2000; 319: 84-88.
 25. Pyorala M, Miettinen H, Halonen P, Laakso M, Pyorala K. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men. The 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 538-544.
 26. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects. Implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000; 101: 975-980.
 27. Godsland IF, Stevenson JC. Insulin resistance: syndrome or tendency? *Lancet* 1995; 346: 100-103.
 28. Zavaroni I, Dall'Aglione E, Alpi O, Bruschi F, Bonora E, Pezzarossa A et al. Evidence for an independent relationship between plasma insulin and concentration of high density lipoprotein cholesterol and triglyceride. *Atherosclerosis* 1985; 55: 259-266.
 29. Howard BV. Insulin resistance and lipid metabolism. *Am J Cardiol* 1999; 84: 28J-32J.
 30. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106: 453-458.
 31. Lewis GF. Fatty acid regulation of very low density lipoprotein production. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 146-153.
 32. Blades B, Vega GL, Grundy SM. Activities of lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase in postheparin plasma of patients with low concentrations of HDL cholesterol. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1227-1235.
 33. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81: 18B-25B.
 34. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance in humans. *Am J Cardiol* 1999; 84: 3J-10J.
 35. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997; 95: 69-75.
 36. De Graaf J, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Identification of multiple dense LDL subfractions with enhanced susceptibility to *in vitro* oxidation among hypertriglyceridemic subjects. Normalization after clofibrate treatment. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 712-719.
 37. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
 38. Rapp JH, Lespine A, Hamilton RL, Colyvas N, Chaumeton AH, Tweedie-Hardman J et al. Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-apolipoprotein B immunosorption from human atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1767-1774.
 39. Haffner SM, Miettinen H. Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med* 1997; 103: 152-162.
 40. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975; 55: 845-855.
 41. Landsberg L. Insulin resistance and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 885-894.

42. Baron AD. Vascular reactivity. *Am J Cardiol* 1999; 84: 25J-27J.
43. Lillioja S, Young AA, Culter CL, Ivy JL, Abbott WG, Zawadzki JK et al. Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determinants of *in vivo* insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1987; 80: 415-424.
44. Serne EH, Stehouwer CD, ter Maaten JC, ter Wee PM, Rauwerda JA, Donker AJ et al. Microvascular function relates to insulin sensitivity and blood pressure in normal subjects. *Circulation* 1999; 99: 896-902.
45. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
46. Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneider DJ, Holt RE, Marutsuka K, Gold H. Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation* 1998; 97: 2213-2221.
47. Festa A, D'Agostino R, Mykkanen L, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN et al. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 562-568.
48. Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: a role of hyperglycemia and therapeutic prospects. *Diabetologia* 1993; 36: 1119-1125.
49. Haffner SM. The importance of hyperglycemia in the nonfasting state to the development of cardiovascular disease. *Endocr Rev* 1998; 19: 583-592.
50. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854-865 [fe de errores en *Lancet* 1998; 352: 1557].
51. The Diabetes Control and Complications Trial Research 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* 1993; 329: 977-986.
52. Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation* 1998; 97: 996-1001.
53. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-957.
54. Orchard TJ, Eichner J, Kuller LH, Becker DJ, McCallum LM, Grandits GA. Insulin as a predictor of coronary heart disease: interaction with apolipoprotein E phenotype. A report from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Ann Epidemiol* 1994; 4: 40-45.
55. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996; 93: 1809-1817.
56. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454.
57. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
58. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-1482.
59. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2007-2011.
60. Saito I, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LE, McGovern PG. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med* 2000; 133: 81-91.
61. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-47.
62. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-978.
63. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271: 665-668.
64. Nilsson J, Jovinge S, Niemann A, Reneland R, Lithell H. Relation between plasma tumor necrosis factor-alpha- and insulin sensitivity in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1199-1202.
65. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-1599.
66. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998; 41: 1241-1248.
67. Bierman EL. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 647-656.
68. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948-954.
69. Liao JK. Endothelium and acute coronary syndromes. *Clin Chem* 1998; 44: 1799-1808.
70. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 631-638.
71. Klatt P, Esterbauer H. Oxidative hypothesis of atherogenesis. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 346-351.
72. Raitakari OT, Pitkanen OP, Lehtimäki T, Lahdenperä S, Iida H, Ylä-Herttuala S et al. *In vivo* low density lipoprotein oxidation relates to coronary reactivity in young men. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 97-102.
73. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-2496.
74. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-2850.
75. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000; 101: 1780-1784.
76. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97: 2601-2610.
77. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamachi T et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and *in vivo*: a specific vascular action of insulin. *Circulation* 2000; 101: 676-681.
78. Giugliano D, Marfella R, Coppola L, Verrazzo G, Acampora R, Giunta R et al. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation* 1997; 95: 1783-1790.
79. Marfella R, Esposito K, Giunta R, Coppola G, De Angelis L, Farzati B et al. Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation* 2000; 101: 2247-2251.

80. Niwa T, Katsuzaki T, Miyazaki S, Miyazaki T, Ishizaki Y, Hayase F et al. Immunohistochemical detection of imidazolone, a novel advanced glycation end product, in kidneys and aortas of diabetic patients. *J Clin Invest* 1997; 99: 1272-1280.
81. Schleicher ED, Wagner E, Nerlich AG. Increased accumulation of the glycooxidation product N(epsilon)-(carboxymethyl) lysine in human tissues in diabetes and aging. *J Clin Invest* 1997; 99: 457-468.
82. Vlassara H, Fuh H, Donnelly T, Cybulsky. Advanced glycation endproducts promote adhesion molecule (VCAM-1, ICAM-1) expression and atheroma formation in normal rabbits. *Mol Med* 1995; 1: 447-456.
83. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991; 87: 432-438.
84. Kirstein M, Brett J, Radoff S, Ogawa S, Stern D, Vlassara H. Advanced protein glycosylation induces transendothelial human monocyte chemotaxis and secretion of platelet-derived growth factor: role in vascular disease of diabetes and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9010-9014.
85. Fuster V, Gotto AM, Libby P, Loscalzo J, McGill HC. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task force 1. Pathogenesis of coronary disease: the biologic role of risk factors. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 964-976.
86. Umeda F, Inoguchi T, Nawata H. Reduced stimulatory activity on prostacyclin production by cultured endothelium cells in serum from aged diabetic patients. *Atherosclerosis* 1989; 75: 61-66.
87. Ferri C, Carlomagno A, Coassin S, Baldoncini R, Cassone Faldetta MR, Laurenti O et al. Circulating endothelin-1 levels increase during euglycemic hyperinsulinemic clamp in lean NIDDM men. *Diabetes Care* 1995; 18: 226-233.
88. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ et al. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5-year follow-up of the Hoorn Study. *Circulation* 2000; 101: 1506-1511.
89. Weissberg PL. Atherogenesis: current understanding of the causes of atheroma. *Heart* 2000; 83: 247-252.
90. Falk E, Shah Pk, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.
91. Davies MJ. Acute coronary thrombosis-the role of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J* 1995; 16 (Supl L): 3-7.
92. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. *Circulation* 1994; 90: 775-778.
93. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94: 2013-2020.
94. Davies MJ. Reactive oxygen species, metalloproteinases, and plaque stability. *Circulation* 1998; 97: 2382-2383.
95. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, Leon MN, Bernardi VH, Fuster V et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 102: 2180-2184.
96. Winocour PD. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41 (Supl 2): 26-31.
97. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattini G et al. Thromboxane biosynthesis and platelets function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322: 1769-1774.
98. Sobel BE. Increased plasminogen activator inhibitor-1 and vasculopathy. A reconcilable paradox. *Circulation* 1999; 99: 2496-2498.
99. Fuster V. Remodelado del trombo: punto clave en la progresion de la aterosclerosis coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53 (Supl 1): 2-7.
100. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potencial mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 528-535.
101. Gershlick AH, Baron J. Dealing with in-stent restenosis. *Heart* 1998; 79: 319-323.
102. Bertrand OF, Lehnert S, Mongrain R, Bourassa MG. Early and late effects of radiation treatment for prevention of coronary restenosis: a critical appraisal. *Heart* 1999; 82: 658-662.
103. Hsueh WA, Law RE. Insulin signaling in the arterial wall. *Am J Cardiol* 1999; 84: 21J-24J.
104. Chandrasekar B, Tanguay J-F. Platelets and restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 555-562.
105. Brownlee M. Lilly Lecture 1993. Glycation and diabetic complications. *Diabetes* 1994; 43: 836-841.
106. Kuntz RE, Baim DS. Prevention of coronary restenosis: the evolving evidence base for radiation therapy. *Circulation* 2000; 101: 2130-2133.
107. Barnes PJ, Karin M. Nuclear Factor- κ B- A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066-1071.
108. Ritchie ME. Nuclear Factor- κ B is selectively and markedly activated in humans with unstable angina pectoris. *Circulation* 1998; 98: 1707-1713.
109. Golovchenko I, Goalstone ML, Watson P, Brownlee M, Draznin B. Hyperinsulinemia enhances transcriptional activity of nuclear factor- κ B induced by angiotensin II, hyperglycemia, and advanced glycosylation end products in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2000; 87: 746-752.
110. Auwerx J. PPAR γ , the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* 1999; 42: 1033-1049.
111. Olefsky JM. Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor α agonists. *J Clin Invest* 2000; 106: 467-472.
112. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998; 338: 867-872.
113. Kumar S, Boulton AJ, Beck-Nielsen H, Berthezene F, Mugge M, Persson B et al. Troglitazone, an insulin action enhancer, improves metabolic control in NIDDM patients. Troglitazone Study Group. *Diabetologia* 1996; 39: 701-709.
114. Kruszynska YT, Yu JG, Olefsky JM, Sobel BE. Effects of troglitazone on blood concentrations of plasminogen activator inhibitor 1 in patients with type 2 diabetes and in lean and obese normal subjects. *Diabetes* 2000; 49: 633-639.
115. Minamikawa J, Tanaka S, Yamauchi M, Inoue D, Koshiyama H. Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1818-1820.
116. Ricote M, Huang J, Fajas L, Li A, Welch J, Najib J et al. Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in human atherosclerosis and regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 7614-7619.
117. Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, Yeh ETH. Modulation of vascular inflammation *in vitro* and *in vivo* by peroxisome proliferator-activated receptor- γ activators. *Circulation* 2000; 101: 235-238.
118. Delerive P, Martin-Nizard F, Chinetti G, Trottein F, Fruchart J-C, Najib J et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway. *Circ Res* 1999; 85: 394-402.
119. Kato K, Satoh H, Endo Y, Yamada D, Midorikawa S, Sato W et al. Thiazolidinediones down-regulate plasminogen activator inhibitor type 1 expression in human vascular endothelial cells: possible role for PPAR γ in endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 258: 431-435.
120. Marx N, Schonbeck U, Lazar MA, Libby P, Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1998; 83: 1097-1103.

121. Marx N, Sukhova G, Murphy C, Libby P, Plutzky J. Macrophages in human atheroma contain PPAR γ : differentiation-dependent peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) expression and reduction of MMP-9 activity through PPAR γ activation in mononuclear phagocytes *in vitro*. *Am J Pathol* 1998; 153: 17-23.
122. Chinetti G, Gbaguidi FG, Griglio S, Mallat Z, Antonucci M, Poulain P et al. CLA-1/SR-BI is expressed in atherosclerotic lesion macrophages and regulated by activators of peroxisome proliferator-activated receptors. *Circulation* 2000; 101: 2411-2417.
123. Sartippour MR, Renier G. Differential regulation of macrophage peroxisome proliferator-activated receptor expression by glucose: role of peroxisome proliferator-activated receptors in lipoprotein lipase gene expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 104-110.
124. Murakami T, Mizuno S, Ohsato K, Moriuchi I, Arai Y, Nio Y et al. Effects of troglitazone on frequency of coronary vasospastic-induced angina pectoris in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1999; 84: 92-94.
125. Takagi T, Akasaka T, Yamamuro A, Honda Y, Hozumi T, Morioka S et al. Troglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1529-1535.
126. Ghazzi MN, Perez JE, Antonucci TK, Driscoll JH, Huang SM, Faja BW et al. Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. The Troglitazone Study Group. *Diabetes* 1997; 46: 433-439.
127. Cominacini L, Garbin U, Fratta Pasini A, Campagnola M, Davoli A, Foot E et al. Troglitazone reduces LDL oxidation and lowers plasma E-selectin concentration in NIDDM patients. *Diabetes* 1998; 47: 130-133.
128. Ebeling P, Teppo AM, Koistinen HA, Viikari J, Ronnema T, Nissen M et al. Troglitazone reduces hyperglycaemia and selectively acute-phase serum proteins in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 1999; 42: 1433-1438.
129. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 230-235.
130. Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1-10.
131. Ruotolo G, Bavenholm P, Brismar K, Efendic S, Ericsson C-G, de Faire U et al. Serum insulin-like growth factor-1 level is independently associated with coronary artery disease progression in young male survivors of myocardial infarction: beneficial effects of bezafibrate treatment. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 647-654.
132. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: S45-S46.
133. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.
134. Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999; 100: 793-798.
135. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, Bhatt DL, Tanguay JF, Kleiman NS et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT (evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting trial) diabetic substudy. *Circulation* 1999; 100: 2477-2484.
136. Theroux P, Alexander J, Pharand C, Barr E, Snapinn S, Ghannam AF et al. Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade improves outcomes in diabetic patients presenting with unstable angina/Non-ST-Elevation myocardial infarction. Results from the platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms (PRISM-PLUS) Study. *Circulation* 2000; 102: 2466-2472.
137. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 408-416.
138. Otsuka Y, Miyazaki S, Okumura H, Yasuda S, Daikoku S, Morii I et al. Abnormal glucose tolerance, not small vessel diameter, is a determinant of long-term prognosis in patients treated with balloon coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2000; 21: 1790-1796.