

AFECTACION DE LA ATEROESCLEROSIS  
EN LA DIABETES\*

---

MARIANO ESTRADA MUÑOZ\*\*  
ADALBERTO GONZÁLEZ PANTALEÓN  
JUAN CARLOS CARRASCO NATALI

**Resumen:**

La aterosclerosis es un proceso que se inicia tempranamente en la vida del individuo, afectando las arterias de mediano y grueso calibre, y provocando una disminución del flujo sanguíneo tisular. Son muchos los factores relacionados con el desarrollo de la aterosclerosis. En los diabéticos la afectación aterosclerosis se presenta en una proporción mucho mayor que en el resto de la población y es responsable de numerosas complicaciones vasculares isquémicas.

**Palabras claves:** *Aterosclerosis, diabetes.*

**INTRODUCCION**

Las enfermedades relacionadas con la aterosclerosis como son los accidentes cerebro vasculares, el infarto de miocardio y la gangrena de miembros inferiores son responsables de aproximadamente un 45% de las muertes en Europa y en los Estados Unidos, ocasionando además de una elevada mortalidad una alta tasa de ocupación hospitalaria (1).

---

\* Parte de una investigación financiada por DIPC-INTEC.

\*\* Facultad de Ciencias de la Salud, INTEC.

## **Desarrollo de la placa aterosclerótica**

El proceso aterosclerótico se inicia prácticamente desde el nacimiento y ya a la edad de un año se puede apreciar en la íntima de algunas arterias, pequeñas áreas elevadas, amarillentas y alargadas que pueden ser visibles macroscópicamente. Se trata de la denominada *estría grasa*, que ya en la tercera década de la vida recubren una tercera parte de la superficie íntima de la aorta. Estas lesiones iniciales de aterosclerosis pueden evolucionar con el tiempo en la lesión característica del proceso aterosclerótico, que es la placa ateromatosa.

Las placas pueden encontrarse diseminadas por todas las arterias del organismo, siendo más común observarlas a nivel de las ramas principales de la aorta, aorta descendente, arterias femorales, poplíteas, coronarias y arterias del polígono de Willis en el cerebro. Estas lesiones disminuyen la luz del vaso sanguíneo, llegan a calcificarse, provocan el debilitamiento de la pared arterial y la formación de aneurismas.

La composición de la placa ateromatosa está formada por células musculares lisas en proliferación, tejido conjuntivo extracelular (formado fundamentalmente por colágeno, elastina y glucoproteínas), lípidos, células espumosas (son células musculares lisas o macrófagos llenas de lípidos en su interior) y restos necróticos (2).

### **Mecanismos patogénicos de aterosclerosis:**

El evento inicial en el desarrollo de la placa ateromatosa es la lesión del endotelio vascular que puede ser ocasionada por estímulos de tipo mecánico, químicos, tóxicos, inmunológicos o virales. Dicha lesión se sigue de la elaboración de un factor (ó factores) que conducen a la migración y proliferación de células de músculo liso hacia la íntima del vaso y a la secreción de compuestos de tejido conjuntivo, como es el colágeno, elastina y glucoproteínas. A todo esto se añade la infiltración de monocitos, macrófagos y la acumulación de colesterol, favorecida en situaciones de hipercolesterolemia (2,3).

El daño inicial del endotelio puede ser producido por el flujo turbulento de la sangre, de ahí es que las lesiones ateroscleróticas sean más frecuentes en aquellos lugares de mayor arremolinamiento del flujo

sanguíneo (4). La elevación crónica de la presión arterial es un factor de riesgo importante en el desarrollo de la aterosclerosis (5). El aumento de la tensión arterial se sigue de la alteración en la función de las células del endotelio y una mayor replicación de las mismas (4). La lesión del endotelio vascular producida experimentalmente es seguida también por aterosclerosis (2). La hipercolesterolemia se relaciona con alteración de la capa endotelial, que se traduce por una mayor permeabilidad, un aumento de la replicación de las células y un efecto quimiotáctico sobre los monocitos que se adhieren a la pared del vaso (6).

El daño endotelial puede ser ocasionado por pequeñas alteraciones en la función de las células de dicha capa, asociadas con una mayor permeabilidad y un aumento de la actividad de las células endoteliales. La lesión de la capa endotelial se relaciona con una disminución de glucoproteínas de tipo heparínico, producidas por las células endoteliales, que mantienen una inhibición del crecimiento del músculo liso. La disminución de estas glucoproteínas se asocia a una mayor actividad de estas células musculares de la pared del vaso (7).

Las plaquetas tienen mucho que ver en el evento inicial de la aterosclerosis y contribuyen con su actividad a dicho proceso. La falta de plaquetas evita el desarrollo del proceso aterosclerótico. En ausencia de plaquetas las células del músculo liso no proliferan. Las plaquetas una vez estimuladas se adhieren al endotelio dañado, liberan el contenido de sus gránulos y estimulan a otras plaquetas a agregarse, formando el tapón de plaquetas.

En forma experimental se ha logrado hacer que las plaquetas se adhieran a un endotelio intacto al que previamente se había tratado con partículas virales ó con agregados inmunológicos constituidos por complejos de antígeno-anticuerpo (2).

Las plaquetas al ser estimuladas liberan el factor de crecimiento plaquetario, constituyente de sus gránulos alfa. Es una proteína formada por dos cadenas de aminoácidos que tienen un peso molecular de 30000 daltons. Además de las plaquetas el factor de crecimiento plaquetario es producido por las células endoteliales, monocitos y por macrófagos. El factor de crecimiento plaquetario se une a receptores de la superficie

de las células del músculo liso de la pared del vaso y estimula la reduplicación y la migración de estas células. Al mismo tiempo las células del músculo liso estimuladas por el factor de crecimiento plaquetario incrementan el número de receptores de superficie para las lipoproteínas de densidad baja que transporta colesterol (LDL), ocasionando una mayor captación de estas lipoproteínas y una mayor síntesis de colesterol en su interior. El empleo de anticuerpos antiplaquetarios y de fármacos que inhiben la función de las plaquetas impide la proliferación del músculo liso, la captación de colesterol y su posterior transformación en células espumosas (8,9).

Además de las plaquetas los monocitos también contribuyen al desarrollo de las placas. En dietas hipercolesterolémicas los monocitos presentan una mayor adherencia a la pared del vaso, atraviesan las células de la capa endotelial y se convierten en macrófagos que a su vez se transformarán en células espumosas. De hecho la mayoría de las células espumosas de las lesiones ateroscleróticas son macrófagos, aunque también hay muchas células musculares lisas.

Los macrófagos intervienen además en otro proceso por la liberación de sustancias, que como el factor de crecimiento plaquetario contribuyen al incremento de la placa, además de 12 HETE, que es un factor que provoca también el crecimiento y la inmigración de las células del músculo liso, proteasas, metabolitos de oxígeno, que ocasionan daño endotelial, leucotrina B-4 y factor C-5 que provocan la quimiotaxis de leucocitos, la interleucina I, que aumenta la adherencia de monocitos y la proliferación de fibroblastos y el factor de crecimiento tumoral que produce la adherencia de monocitos al endotelio del vaso (10, 11, 12).

El aumento del colesterol plasmático, sobre todo el que es transportado por las LDL y por las lipoproteínas de densidad muy baja tipo beta (remanentes de los quilomicrones y por las lipoproteínas, formadas en el hígado, de muy baja densidad) se relacionan con un mayor desarrollo del proceso aterosclerótico (3). El aumento de estas lipoproteínas ricas en colesterol es capaz de provocar *in vitro* un daño en la pared endotelial, con la subsiguiente alteración funcional de estas células y una mayor adherencia de elementos de la sangre (monocitos y plaquetas) a la pared. La hipercolesterolemia se traduce además por un aumento en la permea-

bilidad a través del endotelio de las lipoproteínas aterogénicas y por consiguiente se produce un acumulo de colesterol por debajo de la íntima y la posterior formación de células espumosas (13).

Recientemente se ha señalado la influencia de ciertos tipos de apolipoproteína E como factor de riesgo de aterosclerosis. La apolipoproteína E actúa normalmente como ligante a los receptores catabólicos donde serán utilizados los remanentes del quilomicrón y de las VLDL, condicionando por tanto el nivel plasmático de las LDL. Una variante de esa apolipoproteína, E-4, cuya presencia afecta negativamente la internalización de estas lipoproteínas en el hepatocito se relaciona con un aumento en los niveles de colesterol y de LDL y una mayor mortalidad por afección de arterias coronarias (14).

#### **Relación de la diabetes con los eventos ateroscleróticos:**

Antes del empleo terapéutico de la insulina en la segunda década de este siglo, la mayoría de los diabéticos morían tempranamente a causa de infecciones ó cetoadicosis. Con el uso de la insulina la duración de la vida del diabético permitió observar complicaciones que no eran evidenciales en la era preinsulínica. Entre ellas las lesiones ateroscleróticas que afectan las paredes de los vasos sanguíneos se mostraron del todo evidentes y hoy día la afectación vascular oclusiva aterosclerótica es la más común de las complicaciones de la diabetes (15).

La patología existente en las lesiones ateroscleróticas observadas en diabéticos parecen ser similares a las vistas anteriormente en el individuo no diabético, aunque en las personas diabéticas éstas tienen a ser más difusas alcanzando una mayor superficie de las arterias, son de carácter más severo y suelen aparecer a una edad más temprana que en la población general. Otra característica que puede evidenciarse en estas lesiones ateroscleróticas es su localización más distal que donde se presentan en los no diabéticos (16).

Las consecuencias de la disminución del flujo sanguíneo a través de unas arterias obstruidas por el proceso aterosclerótico podemos verlas en el aumento de los accidentes cerebro-vasculares isquémicos, en los infartos de miocardio y en las gangrenas de miembros inferiores mucho más prevalentes en la población diabética. La afectación cardíaca puede

ser precipitada por una disminución del riego vascular al miocardio, causada por las alteraciones microangiopáticas diabéticas (15). A la enfermedad vascular periférica contribuyen además procesos infecciosos, más frecuentes en diabéticos con pobre grado de control, y alteración de los nervios autonómicos y periféricos de los diabéticos. La neuropatía periférica tiene una alta prevalencia en las personas con diabetes. La polineuropatía distal simétrica, que es la forma más común, envuelve fibras nerviosas motoras, sensoriales y autonómicas. Como consecuencia de esta alteración de la sensibilidad al dolor ó a la temperatura el paciente puede ser incapaz de percibir pequeños traumas como puede ser el roce continuo del calzado, lo que da por resultado la formación de callosidades, deformaciones óseas en el pie, infecciones y gangrena. Las amputaciones de extremidades inferiores como consecuencia de estos eventos es quince veces más prevalente en individuos diabéticos que en la población general (17,18).

### **FACTORES PATOGENICOS EN LA DIABETES**

En la persona diabética existen los mismos mecanismos implicados en la patogenia de las lesiones ateroscleróticas, aunque aquí se hallan ciertos adicicionantes que contribuyen a su desarrollo (19).

#### **La hipertensión arterial**

Ha sido reportada ser mucho más frecuente en los diabéticos que en el resto de la población (20). Datos epidemiológicos en Estados Unidos y en Europa han señalado la importancia de la relación existente entre la hipertensión y condiciones como la enfermedad vascular coronaria, enfermedad vascular periférica e insuficiencia cardíaca congestiva (21). La combinación de hipertensión arterial y diabetes aumenta la frecuencia de los eventos cardíacos esquémicos y los accidentes cerebro-vasculares. Estudios con grandes muestras de población indican el beneficio resultante del tratamiento antihipertensivo en la disminución de los accidentes cerebro-vasculares, la insuficiencia cardíaca congestiva y el fallo renal en la población general. A pesar de todo, el tratamiento antihipertensivo no logró reducir la mortalidad resultante de enfermedad isquémica coronaria, probablemente por el

empleo en muchos estudios de medicamentos como los diuréticos tiazídicos con conocidos efectos hiperlipemiantes (22).

La relación de la hipertensión arterial con el daño del endotelio vascular pudiera ser el responsable del desencadenamiento de los mecanismos de producción de la placa ateromatosa. En la diabetes la hipertensión arterial se asocia a la presencia de nefropatía, y aunque ésta condición progresa en individuos hipertensos, también es cierto que la nefropatía diabética es causante de hipertensión arterial. Así al menos en la diabetes tipo I el desarrollo de hipertensión está estrechamente relacionado al daño renal y en estos pacientes con nefropatía la enfermedad cardiovascular es más prevalente (23).

Otra condición que hay que tener en cuenta en la diabetes es el proceso de **glucosilación** que afecta diversas proteínas corporales. Debido a este fenómeno algunos de los procesos envueltos en el flujo sanguíneo y en la permeabilidad. Algunos de los procesos metabólicos de la pared del vaso pueden estar alterados por la glucosilación. Las estructuras glucosiladas pueden llegar a ser antigénicas y atrapar inmunoglobulinas, o que daría lugar a la formación de complejos inmunes, que promueven la agregación plaquetaria y el daño endotelial (16). En diabéticos la elevación de los niveles de la hemoglobina glucosilada (hemoglobina A 1) se relaciona con una mayor afinidad al oxígeno y por tanto con cierto grado de hipoxia y daño endotelial hipóxico, debido a la acumulación de sorbitol intracelular y posterior edema por entrada de agua al interior de la célula (15).

En los diabéticos en general, aunque es más notable en los no dependientes de insulina, la **hiperinsulinemia** se considera un factor de riesgo importante, relacionado con el crecimiento de placa ateromatosa (24). En experimentos con animales, se ha logrado provocar la formación de lesiones conteniendo lípidos en la pared arterial, tras la administración continua de insulina (15). El estado de resistencia a la insulina presente en una gran parte de los diabéticos, es responsable de los niveles plasmáticos elevados de insulina, mediado por defectos a nivel de donde actúa la insulina en la membrana celular. Este estado de hiperinsulinemia es patente en la mayoría de los diabéticos tipo II, tanto obesos como en los delgados (25). La hiperinsulinemia provoca una

alteración en la síntesis de lipoproteínas con un aumento en la formación hepática de triglicéridos y de VLDL, lo que dará por resultado un mayor metabolismo periférico de este tipo de lipoproteína y un aumento plasmático de sus remanentes aterogénicos (25). Adicionalmente tenemos el efecto estimulador del crecimiento del músculo liso que la insulina realiza ya sea directamente ó por medio de la formación de otros factores de crecimiento (23). Las conclusiones del estudio París Prospective Study en que incluyeron a 7028 hombres con una media de seguimiento por unos 11 años, fueron que los niveles elevados de insulina fue uno de los factores independientes de riesgo para la enfermedad cardíaca coronaria, independientemente de que los sujetos fueran ó no diabéticos (26). Personas con hiperinsulinemia y niveles normales de glucemia presentan un estado de resistencia a la insulina. Estos individuos suelen tener una serie de anomalías tanto clínicas como metabólicas, a saber, presión sanguínea elevada, obesidad, intolerancia a la glucosa, anomalías lipídicas y alteración en la función fibrinolítica. Esta asociación de alteraciones en muchos casos moderadas pueden conducir al daño de la pared arterial.

Algunos autores consideran que el daño de la pared vascular ó condiciones asociadas a las complicaciones cardiovasculares se inician mucho antes de que se manifieste la hiperglucemia en los individuos e incluso indican que la hiperinsulinemia y su consecuencias metabólicas serían los responsables de la enfermedad cardíaca coronaria aunque no se desarrolle la diabetes (26).

La elevación de la glucemia se relaciona con complicaciones que afectan los pequeños capilares y por tanto están firmemente relacionados con la afectación de los vasos de la retina, con los capilares glomerulares y con la neuropatía diabética (27, 28). Sin embargo, hay poca evidencia de que la hiperglucemia directamente tenga que ver con la afectación macrovascular. Situaciones de alterado control glucémico son el reflejo de una deficiencia de la insulina efectiva, lo que trae por resultado una serie de alteraciones metabólicas, que son corregidas cuando el control glucémico se hace completo (28).

En diabéticos las anomalías de los **lípidos séricos**, como en la población general, se asocia al desarrollo de la enfermedad ateroscle-



rótica. Aproximadamente el 50% de las personas con diabetes tiene alguna alteración lipídica, siendo la más frecuente una elevación de las VLDL, ricas en triglicéridos, y una disminución de la HDL (lipoproteínas de alta densidad). En ocasiones puede estar asociado con aumento de las LDL, transportadoras de colesterol aterógeno (29,30).

El aumento de los triglicéridos en los diabéticos, que generalmente guardan una relación inversa con las lipoproteínas de alta densidad, es debido en parte a una aumentada formación hepática de VLDL debido al estado de hiperinsulinemia presente en la mayoría de los diabéticos. Una disminución en la utilización periférica de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL y quilomicrones), motivado por la reducida actividad de la enzima lipoproteinlipasa, sobre todo en situaciones de deficiencia insulínica como ocurre en diabéticos tipo I, contribuye también a la hipertrigliceridemia (31).

La relación de la hipercolesterolemia con el desarrollo de la aterosclerosis es un hecho conocido, demostrado en su forma más dramática en la hipercolesterolemia familiar homocigota en que una anomalía estructural y funcional de receptores para los LDL ocasiona un acumulo de colesterol en la sangre. El trastorno provoca una prematura aterosclerosis y muerte por eventos cardiovasculares en la niñez ó en la juventud. En algunos de estos pacientes se han llevado a cabo medidas extremas como el trasplante hepático para proporcionar receptores que catabolizen las LDL (32).

La relación del aumento de los triglicéridos plasmáticos con el desarrollo de la placa ateromatosa es algo más discutido. Recientes estudios presentan a la hipertrigliceridemia como un fuerte factor independiente de riesgo. En muchos de estos estudios en los que relacionan los niveles de triglicéridos con las complicaciones resultantes de aterosclerosis no han medido los niveles de los remanentes de las lipoproteínas que transportan los triglicéridos en el plasma. Dichos remanentes son considerados como partículas de riesgo aterogénico.

La elevación de los triglicéridos se asocia además con una inversa relación con las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Estas lipoproteínas desempeñan un papel protector contra el desarrollo de eventos ateroscleróticos y su disminución se relaciona con un mayor riesgo de

padecerlos. En personas con diabetes insulino-dependiente los niveles de HDL no están reducidos en incluso están generalmente elevados. En contraste, en los diabéticos tipo II son frecuentes los bajos valores de las HDL, sin que hayan diferencias significativas de las LDL con los individuos no diabéticos.

Una elevación de los triglicéridos relacionada con una disminución de la HDL eleva significativamente el riesgo de enfermedad vascular coronaria. La disminución de las HDL, asociado a un aumento de los triglicéridos, afecta la composición de las LDL, lo que aumenta considerablemente el riesgo de enfermedad de arterias coronarias. Estas LDL de pequeño tamaño, se relacionan con un perfil de lipoproteínas caracterizado por elevación de las VLDL, elevación de los triglicéridos y bajos niveles de HDL, es común en personas de alto riesgo de presentar enfermedad vascular coronaria, estando presente con mucha frecuencia en la población diabética no insulino dependiente (33).

La presencia de varios factores de riesgo en un mismo individuo hace más probable el desarrollo de la afección aterosclerótica. En la población diabética coexisten muchos de estos factores de riesgo, a saber, la hipertensión arterial, la intolerancia hidrocarbonada, el estado de hiperinsulinemia, la obesidad, la dislipemia caracterizada por elevación de los triglicéridos y reducción de las HDL, y en algunos sujetos habría que añadir el hábito de fumar que provoca de por sí una mayor resistencia de la insulina y adicional alteración en el metabolismo lipídico (34).

## **MEDIOS PREVENTIVOS DE ATEROESCLEROSIS**

Los esfuerzos para reducir el desarrollo de la aterosclerosis deben de ir encaminados a controlar todas estas anomalías. Los intentos realizados únicamente para bajar la glucemia en diabéticos no se correlaciona con una disminución de las complicaciones macrovasculares. Debe de reducirse la resistencia a la insulina y por tanto el estado de hiperinsulinemia, disminuyendo el sobrepeso y aumentando la actividad física. La hipertensión arterial debe ser reducida mediante el empleo de medidas dietéticas adecuadas, reducción del peso corporal, un aumento de la actividad física y el empleo, en el caso de ser necesario,

de medicamentos que reduzcan significativamente los niveles tensionales sin detrimento ni de los lípidos plasmáticos, ni del control glucémico (35).

La pérdida de peso es muy importante en los diabéticos tipo II, ya que como fue señalado con anterioridad la reducción de la obesidad mejora significativamente el control glucémico y aumenta la sensibilidad de la insulina. Una dieta que contenga la cantidad de calorías adecuada para el mantenimiento de la actividad diaria en sujetos de peso normal, debe de tener en cuenta una significativa disminución de los alimentos ricos en grasas saturadas (36).

La utilización regular de pescados, ricos en ácidos grasos omega-3, contribuye a una reducción de los niveles plasmáticos de triglicéridos, VLDL y LDL, asociándose a un efecto antiateromatoso (37). Su consumo en diabéticos sería aconsejable no sólo por lo anteriormente señalado sino también porque la sustitución de carnes y otros alimentos ricos en colesterol por pescados, disminuiría los niveles de colesterol e intervendrían en la prevención de la aterosclerosis.

La elevación de los niveles de HDL debe de tener una gran prioridad en la prevención de los eventos cardiovasculares relacionados con la aterosclerosis. La reducción de la obesidad en los diabéticos tipo II, provoca una disminución de la resistencia insulínica, de la hiperinsulinemia y de la hipertrigliceridemia, relacionándose esto con un aumento de las HDL en plasma (38). Otra medida adicional para elevar estas lipoproteínas se logra por medio de un incremento de la actividad física diaria. Por este medio se contribuye adicionalmente a la reducción de peso y a una más efectiva acción de la insulina, mejorando por tanto el control de los diabéticos (39).

El consumo moderado de bebidas alcohólicas se ha señalado que aumenta las HDL y por este motivo confiere cierta cardioprotección (40). Sin embargo, su empleo habitual en los diabéticos no debe ser estimulado ya que contribuye al sobrepeso, a la elevación de los triglicéridos y a causar cierto grado de habituación, adicionalmente a los efectos nocivos que ejerce el alcohol sobre diversos órganos del cuerpo y los daños sociales que acarrea su uso inveterado.

El empleo de estrógenos en mujeres durante el período postmenopáusico logra mantener un nivel elevado de esta lipoproteína artificialmente el efecto protector que le daban los estrógeno ováricos durante los años de capacidad reproductiva (41,42).

En el caso de unos niveles permanentemente reducidos de HDL, al mismo tiempo que una elevación de las LDL a pesar de las medidas de dieta, ejercicio, eliminación de hábitos tóxicos y reducción de peso, se debe de recurrir al uso de medicamentos que eficazmente corrijan esta anomalía.

Aunque se ha avanzado mucho en los últimos años en el entendimiento y en el manejo de la afectación aterosclerótica, hay todavía un amplio camino por recorrer para poder conocer cabalmente todos los mecanismos implicados en su desarrollo, avanzar mucho más en su prevención y obtener nuevas drogas, más eficaces que las que disponemos en la actualidad, para poder evitar con mayor eficiencia las complicaciones resultantes de la aterosclerosis.

#### REFERENCIA CITADA

1. Morrish N.J., Stevens L.K., Fuller J.H., Jarret R.J. Incidence of macrovascular disease in diabetes mellitus: The London cohort of the WHO Multinational Study of vascular Disease in Diabetics. *Diabetología* 1991;34:584.
2. Cotran R.S., Munro J.M. Patogenia de la aterosclerosis: Conceptos recientes. En Grundy S.M. y Bearn A.G. eds. *El papel del colesterol en la aterosclerosis. Nuevas posibilidades terapéuticas* 1988; 5: Madrid. Jarpyo Editores.
3. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. An update. *N. Engl. J. Med* 1986; 314:488.
4. Davies P.F., Dewey C.F. Jr., Bussdani S.R., Gordon E.J., Gimbrone M. A. Jr. Influence of hemodynamic forces on vascular endothelial function. *J. Clin. Invest* 1984; 73:1121.
5. Neaton J.D., Kuller L.H., Wentworth D., Borbani N.O. Total and cardiovascular mortality in relation to cigarette smoking, serum cholesterol concentration, and diastolic blood pressure among black and white males followed up five years. *Am Heart J.* 1984; 108:759.

6. Endemann G., Pronczuk A., Friedman G. and cols. Monocyte adherence to endothelial cells in vitro is increased by B-VLDL. *Am. J. Pathol* 1987; 126:1.
7. Castellot J.J. Jr., Addonizio M.L., Rosenberg R.D., Karnovsky M.J. Cultured endothelial cells produce a heparin-like inhibitor of smooth muscle cell growth. *J. Cell. Biol.* 1981; 90:372.
8. Janka H.V., Stnadl E., Schramm W., Mehnert H. Platelet enzyme activities in diabetes mellitus in relation to endothelial damage. *Diabetes* 1983;32 Suppl 2: 47.
9. Toth L., Szenasi P., Jambor G. and cols. Platelet function in male diabetics with and without macrovascular complications. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1992;15:143.
10. Guerrity R.G. The role of the monocyte in atherogenesis I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions. *Am. J. Pathol* 1981; 103:181.
11. Gerrity R. G. The role of the monocyte in atherogenesis II. Migration of foam cells from atherosclerotic lesions. *Am. J. Pathol* 1981; 103:191.
12. Ernst E., Dale E., Hanimerschidt M.D. and cols. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA* 1987;257:2318.
13. Quinn M.T., Parthasarathy s., Steinberg D. Endothelial cell derived chemotactic activity for macrophages and the effect of modified forms of LDL. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1985; USA-82:5949.
14. Eichner J.E., Kuller L.H., Orchard T.J. and cols. Relation of apolipoprotein E phenotype to myocardial infarction and mortality from coronary artery disease. *Am.J. Cardiol* 1993; 71:160.
15. Steiner G. Diabetes and Atherosclerosis. Anva review. *Diabetes* 1981;30 Suppl 2: 1.
16. Second European Consensus Document on Chronic Critical Leg Ischemic. *Circulation* 1991; Suppl. 84:4.
17. Bild D.E. and cols. Lower-extremity amputation in people with diabetes. *Epidemiology and Prevention. Diabetes Care* 1989; 12:24.
18. Reiber G.E., Pecorro R.E., Koepsell T.D. Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus. *Ann. Int. Med.* 1992; 117:97.
19. Morrish N.J., Stevens L.K., Fuller J.H. and cols. Risk factors for macrovascular disease in diabetes mellitus. The London follow up to the who Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia* 1991; 34:590.

20. Estrada Muñoz M., Garib Arbaje Z., Félix Báez A. Prevalencia de la Hipertensión en la diabetes mellitus. *Ciencia y Sociedad* 1992; 17(2):131-140.
21. Schwartz G.L. Initial therapy for hypertension-Individualizing care. *Mayo Clin. Proc.* 1990; 65:73.
22. Aranz-Pacheco C. and Raskin P. Management of hypertension in diabetes. *Endocrinol. Metb. clin. North Am.* 1992; 21:371.
23. Earle K., Walker J., Hill C. and Viverti G. Familial clustering of cardiovascular disease in patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326:675.
24. Karam J.H. Type II diabetes an Syndrome X. Pathogenesis and glyceimic management. *Endocrinol. Metb. Clin. North Am.* 1992; 21:329.
25. De Fronzo R.A., Bonadonna R.C., Ferranini E. Pathogenesis of NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15-318.
26. Fonthonne A.M., Eschwege E.M. Insulin and cardiovascular disease. París Prospective Study. *Diabetes Care* 1991; 14:461.
27. Kostaba J., Dorman J. Orchard and cols. Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complications in IDDM subjects. *Diabetes Care* 1989; 12:686.
28. Strowing S., Raskin P. Glycemic control and diabetic complications. *Diabetes Care* 1992; 15:1126.
29. Laakso M., Barrett-Connor E. Asymptomatic hyperglycemic is associated with lipid and lipoprotein changes favoring atherosclerosis. *Artherioesclerosis* 1989; 9:665.
30. Bergman M., Gidez L.I. eder H.A. High density lipoprotein subclasses in diabetes. *Am. J. Med.* 1986; 81:488.
31. Dunn F.L. Management of hyperlipidemia in diabetes mellitus. *Endrocinol. Metab. cin. North. Am.* 1992; 21:395.
32. Valdivielso P., escobar J.L., Cuevas-Mons V. and cols. Lipids and lipoprotein changes after heart and liver transplantation in a patient with homizigous familial hypercholesterolemia. *Ann. Int. Med.* 1988; 108:204.
33. Assmann G., Schulte H. Thylycerides and atherosclerosis. Results from the Prospective Cardiovascular Munster Study. *Atherosclerosis Rev.* 1991; 22:51.
34. Fracchini F.S., Hollenbeck c.B. Jeppesen J. and cols. Insulin resitance and cigarette smoking. *Lancet* 1992; 339:1128.

35. Raskin P. Cómo tratar la hipertensión en pacientes diabéticos. *Trib. Med.* 1991; 48:5.
36. Hughes T.A., Guynne J.T., switzer B.R. and cols. Effects of caloric restriction and weight loss on glycemic control, insulin release and resistance, and atherosclerotic risk in obese patients with type II diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 1984; 77:7.
37. Leaf A., Weber P. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318:549.
38. Uusitupa M.I.J., Laalso M., Sarlund H. and cols. Effects of a verylow-calorie diet on metabolic control cardiovascular rate factor in the treatment of obese non-insulin-dependent diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990; 51:768.
39. Dobs a.S. y Margolis S. Diabetes y coronariopatía. *Tribuna Médica* 1990; 47:155.
40. Suh, L.L. y cols. Alcohol use and mortality from coronary heart disease: The role of high-density lipoprotein. *Ann. Int. Med.* 1992; 116:881.
41. Mathews K.A., Meilahn E., Kuller L. H. and cols. Menopause and risk factores for coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321:641.
42. Walsh B.W., Shiff I., Rosner B. and cols. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325:1196.