

PROTOSCOLOS DIABETES MELLITUS TIPO 2

Coordinador
Ángel Sánchez Rodríguez

CAPÍTULO II

Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 y factores de riesgo cardiovascular asociados

A. CORBATÓN ANCHUELO Y M. SERRANO RÍOS
*Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos.
Universidad Complutense. Madrid*

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de DM crece de forma imparable en todo el mundo, tanto en los países occidentales como en los del tercer mundo. Se estima que, para el año 2010, el número total de diabéticos en el mundo sobrepasará los 200 millones y en el año 2025 serán más de 300¹. En múltiples estudios se ha corroborado que las enfermedades macrovascular, coronaria (EC), ECV y EVP son significativamente más frecuentes en el diabético². Así, cerca de las dos terceras partes de los fallecimientos en diabéticos se deben a infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardíaca congestiva y/o accidente cerebrovascular (ACV). La mortalidad por EC en la DM2 no ha disminuido de forma significativa en los últimos años, como sí lo ha hecho en los individuos no diabéticos. Asimismo, la mortalidad por EC ajustada por edad en mujeres diabéticas se ha incrementado y supera en un 50% la de los varones diabéticos³. La DM es una causa mayor de mortalidad general bien establecida. En Estados Unidos ocupa el sexto lugar entre las causas de muerte en personas mayores de 65 años; se ha estimado que motiva 1.047 muertes por cada

100.000 sujetos diagnosticados de DM y es un factor coadyuvante en otras 90.000 muertes más⁴. Por otra parte, la DM incrementa el riesgo de incapacidad, baja laboral y desempleo e incrementa el gasto médico *per capita* de dos a cinco veces respecto a los sujetos sanos.

La prevalencia de DM según el National Health Interview Survey en la población mayor de 65 años entre los años 1986 y 1988 fue del 9,6%; este subgrupo de edad representa el 43% de los diagnosticados. También es significativo el incremento en los menores de 20 años, grupo que representa hasta el 15% de los nuevos diagnósticos⁵. En Estados Unidos, alrededor de 18 millones de sujetos (el 6,3% de la población) presentan DM1 o DM2, incluidos 5 millones con DM2 no diagnosticada. Otros 20 millones (el 21,1% de la población mayor de 20 años) presenta prediabetes, con la consiguiente mayor probabilidad de desarrollar DM establecida y/o complicaciones cardiovasculares. En total, en Estados Unidos hay alrededor de 38 millones de diabéticos y prediabéticos, lo que representa un incremento de cinco veces la prevalencia en los últimos 35 años, en paralelo con la epidemia de obesidad⁶. La tasa de diagnósticos de DM en los subgrupos de 65 a 74 años y en los mayores de 75 años se ha multiplicado por un factor de 2,5 o más en los últimos 30 años. En España, la prevalencia de DM se sitúa entre el 2,4 y el 10% según diversos estudios (**Tabla 1**)⁷. En dos estudios realizados en las décadas de 1980 y 1990 se estimaron prevalencias similares siguiendo los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), del 5,37 y el 5,6%, respectivamente, con claro predominio femenino (el 9,41 frente al 7,10%) y de los grupos de edad más avanzada (13-14%), como también quedó reflejado en un estudio más reciente (DESIRE, 1999), en el que la prevalencia en mayores de 65 años resultó próxima al 15%, y en mayores de 80 años, al 20%. Asimismo, se estimó que la proporción de DM diagnosticada puede ser la misma que la de DM ignorada.

Tabla 1. Prevalencia global de diabetes mellitus en España (conocida + ignorada)

Autor/año (referencia bibliográfica)	Método	Población (ámbito del estudio)	Prevalencia (%)
Pallardo, Peinado y Matute, 1964	Cuestionario	Trabajadores de 3 fábricas	2,4-4,6
Brazales, 1976	Cuestionario. Prueba glucosa.	387 empleados. Fábricas locales en Valencia	3,4
Rodríguez-Miñón, 1969	Cuestionario. Prueba dieta	Población rural. Ciudad Real	7,8
Useros, 1983	TTOG. Criterios OMS 1985 Valladolid	11.986 personas. 25-64 años	5,37
Franch Nadal, 1992	Cuestionario. TTOG. Criterios OMS 1985	Muestreo estratificado. León. Muestra de 572 habitantes	5,6
Desire, 2001-2003	Cuestionario. TTOG. Criterios OMS 1999	Nacional. Rural y urbano	> 65 años: 10-15% > 80 años: 20% Total: 13,7%
Martínez Larrad, Serrano Ríos, 2000-2003	Cuestionario. TTOG. Criterios OMS 1998	Población rural y urbana. Segovia	8,9
Botas, 2002	Cuestionario. TTOG. Criterios OMS 1985	Población rural y urbana. Asturias	9,9

Modificado y actualizado de Goday A, Serrano Ríos M. *Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. Med Clin (Barc). 1994;120:306-15.*

El incremento del número de diabéticos no diagnosticados y de los individuos con intolerancia a los hidratos de carbono (IH), si se atiende a los datos del estudio NHANES II (Second National Health and Nutrition Examination Survey II) obtenidos tras el cribado mediante test de sobrecarga oral de glucosa (SOG; con 75 g de glucosa), es muy preocupante, con resultados que revelaron una prevalencia de DM no diagnosticada del 9,3% entre los 65 y los 74 años, prácticamente idéntica a la de casos diagnosticados, y del 22,7% de IH. En España, la prevalencia de la IH se sitúa entre un 5 y un 10%. La IH previa es el mayor predictor de evolución hacia diabetes, como quedó demostrado en el estudio realizado en Lejona (Vizcaya, España), donde el riesgo relativo (RR) fue de 4,17 veces. En este mismo estudio, la incidencia de DM fue de 8 nuevos casos por cada 1.000 personas, similar a la de otros países de nuestro entorno. En el estudio IGT (Impaired Glucose Tolerance) se estudió la evolución de 243 sujetos no diabéticos con una edad media de 59,7 años, de los que un 56,4% presentaba IH. Tras un seguimiento de 37,2 meses (intervalo, 4,3-69,7 meses), el 25,9% de los sujetos había evolucionado hacia diabetes establecida, de los cuales el 31,4% tenía previamente IH y el 18,9% correspondía a nuevos diagnósticos sin IH previa.

Las consecuencias de la DM son con demasiada frecuencia devastadoras, debido conjuntamente a sus complicaciones cardiovasculares, renales, oculares y neurológicas, con un oscuro pronóstico vital para muchos de estos sujetos. Abundan los datos fiables (clínico-epidemiológicos) que acreditan que la DM es un factor de riesgo independiente para aterosclerosis en cualquiera de sus manifestaciones (Framingham). Las complicaciones cardiovasculares suponen el 65% de las causas de muerte en los diabéticos, con un riesgo 2-5 veces mayor de presentar un episodio cardiovascular que en los no diabéticos. La CI, el ACV y la EVP causan la muerte de tres cuartas partes de diabéticos⁸. La DM se asocia también a complicaciones microvasculares. Así, el

50% de los diabéticos acabó desarrollando retinopatía, el 25% neuropatía y cerca de una cuarta parte, neuropatía diabética⁹.

En la DM2, el estudio UKPDS detectó un importante y nada despreciable porcentaje de complicaciones desarrolladas ya en el momento del diagnóstico (**Tabla 2**)¹⁰. Una de las amenazas latentes en la historia natural de la DM2 es que la enfermedad macrovascular comienza antes del diagnóstico de la hiperglucemia, en claro contraste con la enfermedad microvascular, que depende directamente del control glucídico. Por eso, el pronóstico de los sujetos con DM2 depende en gran medida del desarrollo de una coronariopatía. Así, en un estudio prospectivo realizado en 1.059 sujetos con DM2, el riesgo de experimentar un IAM entre los que no tenían coronariopatía previa resultó similar al de los individuos no diabéticos que ya habían presentado un evento coronario¹¹. Por tanto, los diabéticos deben ser tratados tan agresivamente como los sujetos no diabéticos que ya han presentado un IAM.

Tabla 2. Porcentaje de complicaciones desarrolladas ya en el momento del diagnóstico, según el estudio UKPDS

Enfermedad microvascular	Retinopatía	21%
Neuropatía periférica	Impotencia	66%
	Disminución de los reflejos	49%
	Disminución de la vibración	51%
Hipertensión		65%
Enfermedad macrovascular	Ictus/TIA	38%
	IAM	34%
	ECG anómalo	33%
	Vasculopatía periférica	
	Ausencia de pulso pedio	45%
	Claudicación intermitente	37%
	Cambios isquémicos en la piel	46%

IAM: infarto agudo de miocárdio; ECG: electrocardiograma; TIA: accidente isquémico transitorio. Adaptada de: UK Prospective Diabetes Study 6. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. Diabetes Res. 1990;13:1-11.

Los diabéticos tienen, en general, mayor incidencia de enfermedad coronaria aterosclerótica. Además, los vasos muestran mayores grados de afectación, con lesiones de mayor gravedad y extensión¹². En el estudio WHO, sobre prevalencia de enfermedad aterosclerótica de grandes vasos en diabéticos y realizado en 14 centros europeos de referencia, se encontraron diferencias entre los centros, que fueron mayores en los del este europeo en correlación con la prevalencia de ECV en la población general. En segundo lugar, obtuvieron una prevalencia similar en varones y mujeres, con una tendencia hacia un mayor número de mujeres afectadas en centros con una elevada presencia global de enfermedad aterosclerótica. En tercer lugar, la EC es más prevalente en mujeres, mientras que la EVP predomina en varones. La característica más destacada de la vasculopatía del diabético es la alta incidencia de esclerosis de la media (enfermedad de Monckeberg), debido a un mayor depósito de calcio en la túnica media. Por este motivo, en el diabético, el ITB puede dar falsos negativos. Asimismo, con frecuencia cursa de forma asintomática a pesar de haber una importante afectación macrovascular¹³.

La prevalencia de vasculopatía se incrementa en el diabético de forma paralela a la duración de la diabetes. En un estudio poblacional de Rochester, la incidencia acumulada de enfermedad arterial obstructiva (EAO) de extremidades inferiores resultó del 15% a los 10 años del diagnóstico de DM y del 45% después de 20 años, sin contar el 8% que ya presentaba EAO en el momento del diagnóstico de DM¹⁴. Respecto a la prevalencia de EAO en la población general, varía entre el 5 y 12% (cuando se utiliza el ITB < 0,9, la prevalencia es discretamente mayor), y llega hasta el 20% si se incluyen los sujetos con enfermedad no sintomática. Se ha demostrado que esta prevalencia es mayor en sujetos hipertensos, fumadores, diabéticos y con enfermedad vascular en otro lecho arterial.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Entre los factores tradicionales de riesgo cardiovascular, la glucemia en ayunas, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la HTA y el hábito tabáquico son, probablemente, los más importantes. Sin embargo, otros factores que afectan al proceso ateroscclerótico de forma independiente pueden actuar como factores de confusión y repercutir en la morbimortalidad del diabético. Entre éstos, encontramos factores de inflamación crónica (PCR e interleucina 6), disfunción endotelial, ácidos grasos no esterificados (AGNE), inhibidor del activador del plasminógeno I, fibrinógeno y factores genéticos.

FACTORES TRADICIONALES

Hiperglucemia

En múltiples estudios se ha demostrado que la hiperglucemia está claramente relacionada con el riesgo de enfermedad microvascular y macrovascular y con complicaciones cardiovasculares¹⁵. El efecto beneficioso del control glucémico estricto sobre la vasculatura se ha demostrado en los estudios UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). En el UKPDS 33 se encontró una reducción de los eventos microvasculares (incluida la fotocoagulación) del 25% tras 10 años de tratamiento cuando mediante el control glucémico se consigue una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 7%. El riesgo de IAM también podría ser menor (16%; $p = 0,052$). Aunque el control glucémico intensivo no tuvo un impacto significativo sobre los puntos finales cardiovasculares en el diabético tipo 2 en el estudio UKPDS, sí mejoró las complicaciones microvasculares. Estos resultados condujeron a la ADA a establecer el 7% como valor de buen control glucémico. En el estudio de Kumamoto se demostró que el control glucémico estricto, hasta cifras de HbA_{1c} media del 7,1%, es efi-

caz tanto en prevención primaria como secundaria de retinopatía y nefropatía. Asimismo, apuntó una tendencia hacia la reducción de eventos macrovasculares. También en el estudio DCCT se encontró que el control estricto de la glucemia previene el desarrollo de nefropatía, correlacionándose la hiperglucemia con el riesgo de desarrollar microalbuminuria. Valores de HbA_{1c} inferiores al 8% supusieron en este estudio un menor riesgo de nefropatía, tanto para la DM1 como la DM2. En el estudio Steno-2³², basado en la práctica clínica real, se demostró claramente el beneficio de un tratamiento intensivo de los sujetos con DM2 frente a un tratamiento conservador. Tras una media de 3,8 años, el grupo asignado a tratamiento intensivo tuvo una menor progresión a nefropatía, retinopatía, neuropatía autonómica y EVP. Sin embargo, los valores de glucemia basal < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) tampoco son beneficiosos. Así, la hipoglucemia no sólo es potencialmente perjudicial para el SNC, sino también sobre la mortalidad cardiovascular, quizás alterando la actividad cardíaca y favoreciendo los procesos trombóticos. En resumen, permanece aún sin resolver la cuestión de hasta qué punto reducir los valores de glucemia.

En prevención secundaria, el estudio DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) fue el primero en evaluar sistemáticamente el efecto del control intensivo de la glucemia del diabético en el seno de un IAM. Los resultados fueron concluyentes, ya que se redujo el riesgo absoluto de mortalidad un 11% en los sujetos con IAM en los que se realizaba control glucémico intensivo con infusión de insulina en las primeras 24 h, y posteriormente eran tratados con insulina subcutánea. Un hallazgo fundamental de este estudio fue que el valor de glucemia en el momento del ingreso se correlacionó con la mortalidad. En cambio, en el estudio DIGAMI-2 no se consiguió demostrar diferencias entre el tratamiento intensivo y el convencional en el seno de un IAM, si bien el control glucémico

global de los diabéticos en el momento del ingreso hospitalario era mejor que en el estudio precedente. Sin embargo, si confirmó que los valores de glucosa son un factor predictor independiente de mortalidad a largo plazo tras un IAM en la DM2, incrementándose ésta un 20% cuando las concentraciones plasmáticas de glucosa se elevan una media de 3 mmol/l.

Respecto a la insuficiencia cardíaca (IC), Suskin et al. encontraron un incremento del riesgo de desarrollar IC del 8%, con un aumento del 1% en la HbA_{1c}. Y en un reciente estudio realizado en sujetos sin historia de DM e IC, los valores de glucosa basal y tras una SOG se correlacionaron con la disfunción ventricular izquierda diastólica¹⁶.

Hipertensión arterial-proteinuria

La HTA es una de las comorbilidades asociadas con más frecuencia a la DM2, con una prevalencia media estimada del 40%. La HTA es un factor fundamental de riesgo cardiovascular independiente también en asociación con la DM2¹⁷. Se ha estimado que la prevalencia de HTA en diabéticos es unas 2-5 veces mayor que en población no diabética, aunque varía según el tipo clínico (tipo 1 o 2) de DM¹⁸. La prevalencia de HTA en la DM1 está estrechamente relacionada con la disfunción renal, con un claro aumento paralelo a la detección y la evolución de la microalbuminuria. En los diabéticos tipo 2 con microalbuminuria, la prevalencia de HTA es aproximadamente de un 70%, y puede ser incluso mayor si se aplican los criterios actuales para la definición de HTA. Hay notables variaciones interétnicas: mayor en afroamericanos y mexicanos que en caucásicos y relativamente menor en indios Pima, típicamente afectados de RI y SM. Es importante subrayar que la HTA puede estar presente en individuos con diferentes grados de intolerancia a la glucosa (ITG) (aproximadamente un 20-40% en ITG) en cualquier grupo de

edad. En Cataluña, entre los 891 hipertensos esenciales que acudieron a una unidad de hipertensión por primera vez, el 11% presentaba hiperglucemia, con una mayor prevalencia en mayores de 50 años¹⁹. También en Cataluña, en otra muestra aleatoria de 704 individuos adultos, la prevalencia de HTA fue del 20%, y entre estos hipertensos, a su vez, la tasa de diabéticos resultó mayor (*odds ratio* [OR] = 3,81, aunque la OR ajustada no fue estadísticamente significativa). En el UKPDS 23 se encontraron un 32% de varones y un 45% de hipertensos entre los recién diagnosticados de DM2. En Estados Unidos, por su parte, el 67% de los adultos con diabetes no diagnosticada incluidos en el estudio NHANES II (1976-1980) presentaba ya HTA no controlada en el 50% de los casos²⁰. En otro estudio clásico, la coexistencia de HTA y DM2 en un mismo paciente triplicó el riesgo²¹ de mortalidad por accidente cardiovascular en comparación con el de individuos no diabéticos, con independencia de su PA. Del mismo modo, en el estudio WHO multinacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se demostró que en 4.740 diabéticos, de los que más del 80% eran de tipo 2, la aparición de HTA y proteinuria quintuplicaba el riesgo cardiovascular en varones y lo multiplicaba por 8 en mujeres, en comparación con los diabéticos normotensos y normoalbuminúricos. Otros datos más recientes sostienen que una presión arterial sistólica (PAS) alta, incluso en una sola determinación, puede tener un importante valor predictivo de riesgo cardiovascular a largo plazo²². E incluso la HTA, según un estudio realizado en Finlandia con un seguimiento durante 13,2 años de 10.068 diabéticos, puede ser predictiva de amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores por vasculopatía periférica. El impacto de la HTA en la DM2 es muy importante, sobre todo la historia natural de la retinopatía y la enfermedad renal. Las expectativas de supervivencia se reducen dramáticamente ante la HTA, aunque como argumento en contra puede esgrimirse que el 65% de los individuos con nefropatía avanzada es diabético tipo 2. En el estudio UKPDS

38, el control estricto de la HTA, tan importante como el control meticuloso de la glucemia, redujo sustancialmente la mortalidad y otros eventos relacionados con la DM. Cada 10 mmHg de descenso en la PAS media se asoció a una reducción del 12% para cualquier complicación de DM, del 15% de reducción de mortalidad asociada a la DM, del 11% para el IAM y del 13% para complicaciones microvasculares como la retinopatía diabética.

La etiología/patogenia de la HTA en la DM es multifactorial, pero de algún modo diferente en la DMI y la DM2²³. La mayoría de los casos de HTA en la DM2 son de los llamados de tipo “esencial”, y menos comunes los originados por etiologías específicas (secundarias). Evidentemente, en la DM2 con mucha frecuencia el origen de la HTA es renal. La incidencia de nefropatía diabética no ha diferido mucho entre ambos tipos de diabetes en algunos estudios (el 20-30% para el tipo 2 y 30-40% para el tipo 1). Sin embargo, en afroamericanos también esa incidencia es mayor que en caucasianos americanos en Estados Unidos. No obstante, la historia natural de nefropatía diabética está aún menos caracterizada en la DM2 que en la DMI. La hiperfiltración glomerular, típica de estadios muy tempranos de enfermedad renal en la DMI, puede también encontrarse en ciertos diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico, y puede ser igualmente revertida con control glucémico. Más significativo es que la presencia de microalbuminuria, según confirmaron múltiples estudios clínico-epidemiológicos, tiene valor predictivo positivo de progresión a nefropatía diabética en diversos grupos étnicos (caucasianos, japoneses, americanos nativos y sobre todo indios Pima y Naurús), que presentan especial propensión a presentar DM2 y enfermedad renal diabética.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la hipótesis más actual pero debatida postula que, en ausencia de disfunción renal, la IR y/o hiperinsulinemia compensadora serían los factores comunes

de la DM2 y la HTA. Ferrannini et al. fueron los primeros en demostrar, mediante la medida precisa de la sensibilidad a la insulina (*clamp* euglicémico hiperinsulinémico) en sujetos normoglicémicos no obesos con HTA esencial, una inequívoca resistencia a la insulina mediada por un aumento de glucosa o IR, lo que se corroboró con posterioridad²⁴. En el estudio EGIR (Grupo Europeo para el Estudio de la IR), en el que se utilizó una extensa base de datos obtenidos en estudios (422) de *clamp* por varios centros de Europa, se demostró la relación entre la PAS y la PAD y la sensibilidad a la insulina, tanto en el análisis univariable como multivariable (en el que se incluyeron entre otros factores la edad, el sexo y el índice de masa corporal [IMC]). Sin embargo, otros datos cuestionan la relación causa-efecto entre IR/hiperinsulinemia y DM2 y HTA, tales como ausencia habitual de HTA en síndromes genéticos con IR extrema, en el síndrome de ovario poliquístico o, más aún, la baja prevalencia de HTA en la situación patológica característica de tumores funcionantes de los islotes de Langerhans (insulinomas). Además, ciertos datos epidemiológicos disponibles de diversos grupos étnicos de Mauritania, Alaska o Indios Pima ofrecen resultados contradictorios^{25,26}.

Dislipidemia

Las alteraciones lipídicas en la diabetes desempeñan un papel muy importante en el desarrollo de la aterosclerosis y contribuyen a la inestabilidad de la placa aterosclerótica. La hipercolesterolemia significativa no es una característica propia de la DM. Sin embargo, valores de colesterol que no tienen repercusión clínica en el sujeto no diabético sí incrementan el riesgo cardiovascular de dos a tres veces en el diabético²⁷. El patrón de dislipidemia de la DM2, también de la situación de RI y del SM, se caracteriza fundamentalmente por valores reducidos de cHDL, hipertrigliceridemia moderada y valores normales de

cLDL, si bien con predominio de las partículas LDL pequeñas y densas que fácilmente experimentan procesos oxidativos y son altamente aterogénicas. Así, en el estudio Botnia, la prevalencia de cHDL reducido entre los diabéticos fue tres veces superior a la de sujetos no diabéticos, y el doble entre los individuos con glucemia basal alterada en ayunas. Este perfil aterogénico fue más frecuente en las mujeres que en los varones, lo que también ha quedado demostrado en otros estudios. Los familiares en primer grado de diabéticos tipo 2 comparten este perfil aterogénico, lo que indica que precede al desarrollo de la enfermedad. El incremento de los triglicéridos plasmáticos conduce a un remanente posprandial de lipoproteínas, que forman partículas altamente aterogénicas. En el Paris Prospective Study, los diabéticos con valores más reducidos de triglicéridos tuvieron menor riesgo de muerte por enfermedad coronaria en el seguimiento de 15 años. Asimismo, los que presentaban enfermedad coronaria tenían valores medios más altos de triglicéridos. El mejor predictor de mortalidad coronaria en este estudio fueron los valores bajos de cHDL.

En la DMI, las alteraciones lipídicas se corrigen con un adecuado control glucémico. Como las concentraciones séricas de lípidos son similares a las de individuos no diabéticos, con frecuencia se deben descartar hiperlipidemias primarias asociadas.

En diversos estudios se ha demostrado que la medicación hipolipidemiante reduce las complicaciones cardiovasculares del diabético. Así, en el Scandinavian Survival Study, el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa redujo el riesgo de eventos cardiovasculares graves en los diabéticos. También en el Helsinki Heart Study se encontró un beneficio en la prevención primaria con gemfibrozilo. Otros estudios que han demostrado una clara disminución de las complicaciones cardiovasculares en el paciente diabético con tratamiento hipolipidemiante han sido el HPS, CARDS, ASPEN, WOSCOPS y los clásicos 4S, CARE y LIPIDS.

Obesidad (“diabesidad”)-sedentarismo

La obesidad predispone a la DM2, la HTA, la dislipidemia y la ateromatosis. La obesidad abdominal (OA) se asocia de forma específica a la DM 2 (“diabesidad”) y otros componentes del SM. Así, el RR de desarrollar DM2 en las personas obesas frente a las de peso moderado oscila entre el 3 y el 11%. El riesgo de desarrollar DM2 aumenta a partir de un IMC > 24 kg/m². La ganancia ponderal por encima de los 21 años de edad incrementa también el riesgo²⁸. La DM2 es más prevalente en personas mayores y su incidencia aumenta desde la tercera a la sexta décadas de vida, asociándose a su vez al aumento del peso corporal. El estudio WHO MONICA, realizado entre 1983 y 1986, aportó datos comparativos de la prevalencia de la obesidad en distintos países europeos y halló que la prevalencia de obesidad en España es de grado medio en relación con la de otros países europeos. Datos ofrecidos por la OMS indican unas tasas más elevadas en países del este de Europa y más bajas en el norte y Francia, así como una mayor tendencia a la obesidad en el sur. Respecto a la tendencia actual, el análisis de los datos de la Encuesta Nacional de Salud de 1987 y 1997²⁹ apunta hacia un aumento de la obesidad en varones de 55 a 64 años y mujeres mayores de 65 años, así como en personas con menor nivel educativo. En el año 2000 se planteó el estudio SEEDO’2000, que incluyó datos de Andalucía, Canarias, Baleares y Galicia. La prevalencia de obesidad en España se estima en el 14,5% para la población de 25-60 años (15,7% en mujeres; 13,3% en varones). El 39% de la población adulta se incluye en el grupo de sobrepeso (IMC ≥ 25), con un 45% en varones y un 32% en mujeres entre 25 y 60 años. Un 0,5% de la población está tipificada como obesa mórbida. Cuando se analizó la distribución geográfica se observó mayor prevalencia en la zona sur-sureste, con picos máximos en Andalucía, Canarias y Galicia. Datos correspondientes a la Encuesta Nacional de Salud nos permiten conocer que la prevalencia de la

obesidad en España es del 12,9%, que el aumento de la prevalencia de la obesidad en España, en el período de 1987-1997, fue del 3,9% y que el 45,6% de la población española es sedentaria en su tiempo libre, con un bajo grado de actividad física.

Por razones todavía no bien conocidas, la OA se asocia con RI y respuestas proinflamatorias que conducen a IH y a un perfil aterogénico con alto riesgo cardiovascular. Entre los mediadores del tejido adiposo que pueden contribuir se incluyen los AGNE y las citocinas, como el TNF- α y valores reducidos de adiponectina. En la obesidad, la cascada desencadenada tras la unión de la insulina a su receptor es defectuosa y da lugar a anomalías en la lipogénesis y la síntesis proteínica. El aumento de los AGL como consecuencia del incremento de la grasa corporal conduce a hiperglucemia e IH, pero también afecta al metabolismo lipídico, con incremento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), disminución de las de alta densidad (HDL) y aumento de las de baja densidad (LDL) pequeñas, capaces de penetrar en la pared arterial, donde son oxidadas y producen ateromatosis.

El incremento de la mortalidad cardiovascular del obeso está determinado en parte por su mayor insulinemia basal (Paris Prospective Study) y, en este sentido, exige un tratamiento más agresivo de los componentes asociados, como el descenso del cLDL hasta valores mayores, de acuerdo con las últimas recomendaciones ATP III.

En múltiples estudios se ha probado la asociación independiente del sedentarismo, con mayor prevalencia e incidencia de DM2, tanto en varones como mujeres³⁰. El RR de desarrollar DM en las personas inactivas frente a las activas oscila entre 1,35 y 2,64³¹. El ejercicio físico parece tener un efecto reductor sobre la RI y actúa en diferentes zonas: aumento de transportadores de glucosa (Glut-4) y del flujo capilar e incremento de la actividad enzimática posreceptor³². Asimismo, y aunque todavía está por evaluar con precisión, el ejercicio físico no sola-

mente reduce el contenido de grasa corporal total, sino también el de grasa intraabdominal (característica esencial de la forma de obesidad más perjudicial, la abdominal [OB-A]). Esto es lo que pone de manifiesto una reciente investigación realizada en mujeres posmenopáusicas³³.

En España se dispone de datos de actividad física analizados a través de cuestionarios específicos sobre el tema o por medio de preguntas al respecto incluidas en cuestionarios sobre hábitos alimentarios, encuesta de salud, etc. Según los resultados de la Encuesta Nacional de Salud de los años 1987, 1993, 1997, 2001 y 2003, en el lugar de trabajo disminuye el porcentaje de población que realiza actividad física moderada (definida como estar de pie la mayor parte del tiempo sin grandes desplazamientos) y aumenta el porcentaje de población que realiza trabajo sedentario. En el tiempo libre, aumenta ligeramente el porcentaje de población que realiza ejercicio intenso, pero éste no supera el 7% de la población. Disminuye la población inactiva, estabilizándose en torno al 45% a partir de 1997. Del estudio realizado en 13 países de la Unión Europea entre 1989 y 1991 y en el año 2000 entre jóvenes universitarios de 17 a 30 años se desprende que España es el tercer país más inactivo.

En los estudios de prevención de diabetes (**Tabla 3**), una actividad física de grado moderado o superior en conjunción con una dieta saludable se mostró efectiva en la prevención de la diabetes. También en ciertos estudios epidemiológicos la actividad física se ha asociado a una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular³⁴.

Tabaquismo

En un reciente metanálisis³⁵ en el que se recoge el resultado de 25 estudios se encuentra una asociación entre tabaquismo y DM en 24 de ellos. Sin embargo, la asociación causal no está bien documentada.

Tabla 3. Estudios sobre hábitos dietéticos y ejercicio

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

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

Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J. Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome: a study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT angina pectoris group. *Arterioscler Thromb.* 1993;13:1865-73.

El origen de esta asociación podría residir en el efecto de la nicotina y otros componentes del tabaco en las células β del páncreas. Así, se ha demostrado la relación del hábito tabáquico con el desarrollo de pancreatitis crónica y cáncer de páncreas³⁶. Entre los factores de confusión que podrían explicar, al menos parcialmente, la asociación entre el tabaco y el desarrollo de DM se encuentran otros hábitos no saludables, como el sedentarismo, la escasa ingesta de frutas y verduras y el consumo excesivo de alcohol³⁷. Estos comportamientos son más prevalentes en sujetos con nivel socioeconómico bajo³⁸. En pocos estudios se han ajustado estos factores de confusión. Por otra parte, los fumadores son generalmente más delgados que los no fumadores, aunque hay pruebas científicas que indican que un consumo

mayor de tabaco puede estar relacionado con un IMC más elevado, frente al consumo moderado³⁹.

El hábito tabáquico parece intervenir en el desarrollo temprano de múltiples complicaciones en el diabético, desde la microalbuminuria hasta la neuropatía. Finalmente, el consumo de tabaco incrementa el RR de muerte por CI en el diabético (RR = 2,2 frente a 1,2)⁴⁰.

FACTORES “NUEVOS”: ENDOTELIO Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Resistencia a la insulina-hiperinsulinismo

El proceso aterosclerótico se acelera en la DM, la IR y el SM. En estudios epidemiológicos se ha demostrado una correlación entre las concentraciones de insulina plasmática y la enfermedad coronaria en la población no diabética. Sin embargo, en otros estudios no se ha conseguido corroborar esta correlación en sujetos con IH o DM, como es el caso de los indios Pima⁴¹. Se ha postulado que la acción vasodilatadora de la insulina estaría con frecuencia alterada en presencia de IR (p. ej., en la obesidad y la DM2); en estas situaciones, el reclutamiento de capilares por la insulina en tejidos diana típicos (músculo esquelético) estaría disminuida. La insulina tiene diferentes efectos sobre la vasculatura. Estimula la actividad de la enzima sintetasa de óxido nítrico del endotelio (eNOS) y la acción vasodilatadora dependiente del endotelio⁴². De forma teórica, la alteración de este último mecanismo, tanto por deficiencia de insulina, como ocurre en la DM1, como por RI, como ocurre en la DM2, contribuiría a la disfunción vasomotora endotelial, abocando a HTA y aterogénesis. Otros efectos de la insulina sobre el árbol vascular son: proliferación de la musculatura vascular lisa (*in vitro*)⁴³, producción de PAI-I por el hígado, cambios en la

resistencia vascular periférica mediados por neurotransmisores periféricos y centrales, incremento del 10 al 15% en el volumen cardíaco de eyección, liberación de catecolaminas y ahorro de Na^+ y agua por el túbulo renal, a través de la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-asa}$.

Inflamación y aterosclerosis

La elevación de valores circulantes de marcadores de inflamación, tales como PCR, IL-6, IL-1, TNF- α , interferón gamma (IFN- γ) o amiloide sérico A, es muy frecuente en el síndrome coronario agudo (SCA) y su elevación anuncia tanto un pronóstico adverso tras el SCA a corto plazo como necrosis miocárdica, extenso daño isquemia-reperfusión y aterosclerosis coronaria grave⁴⁴.

En estudios epidemiológicos prospectivos se ha demostrado un aumento del riesgo vascular asociado a un incremento de las concentraciones basales de citocinas: IL-6 y TNF- α ^{45,46}, moléculas de adhesión celular como la ICAM-1, la P-selectina y la E selectina^{47,48} y reactantes de fase aguda (PCR, amiloide sérico A y fibrinógeno)⁴⁹. El TNF- α disminuye la síntesis de colágeno y aumenta la actividad *in vitro* de las metaloproteinasas de la matriz, lo que favorece la rotura de la placa aterosclerótica⁵⁰. Por otro lado, se ha comprobado que la acumulación de ésteres de colesterol en los macrófagos expuestos a cLDL se asocia a un incremento en la síntesis y la liberación de TNF- α , y que las lesiones ateroscleróticas humanas contienen en su interior ARNm de TNF- α ⁵¹. La IL-6 desencadena mecanismos de tipo metabólico, endoteliales y procoagulantes⁵², y su incremento es un factor predictor de morbilidad cardiovascular.

Moléculas de adhesión

En condiciones normales, el endotelio no presenta lugares de “anclaje” para leucocitos pero, si la pared vascular está expuesta a FRCV como dislipidemia, hiperinsulinemia o hiperglucemia,

obesidad, tabaquismo o HTA, las células del endotelio vascular expresan ciertas moléculas de adhesión específicas para distintas estirpes de leucocitos⁵³. Está bien establecido que numerosas interacciones leucocito-leucocito, leucocito-célula lisa muscular vascular, leucocito-matriz extracelular y leucocito-célula intersticial se imbrican en el complejo proceso inflamatorio de la aterosclerosis. Numerosos estudios llevados a cabo en el decenio anterior ponen de manifiesto el papel de las moléculas de adhesión en el establecimiento de un mayor riesgo cardiovascular en diabéticos. En individuos con claudicación intermitente⁵⁴ se incrementan las moléculas de adhesión durante el ejercicio, lo que no ocurre en personas sanas. El aumento de los valores de ICAM-1 parece ser inversamente proporcional a la cantidad de ejercicio tolerado por cada sujeto.

En un estudio previo⁵⁵ ya se puso de manifiesto una elevación en las formas solubles circulantes en el suero de las moléculas de adhesión (ICAM-1 y VCAM-1) en individuos con dislipidemia, como correlato de una aterosclerosis subyacente. Asimismo, Belch et al. demostraron mayores valores de E-selectina en diabéticos que tras una angioplastia transluminal percutánea (ATP) habían presentado una reestenosis. Y, en este mismo sentido, Mulvihill et al. demostraron que las concentraciones de E-selectina en su forma soluble son más elevadas en diabéticos con angina inestable tras un IAM (sin onda Q) que en diabéticos del grupo control. Éste y otros datos subrayan que la activación vascular endotelial en diabéticos es clave para determinar su pronóstico cardiovascular.

Hipercoagulabilidad

En la década de 1970, Fuller et al. publicaron los resultados de un estudio llevado a cabo en 154 diabéticos que indicaban la presencia de una asociación importante entre enfermedad vascular en la diabetes y tendencia aterotrombótica, caracterizada en

estos sujetos por valores elevados de fibrinógeno, factor VII y factor X. Por otro lado, hay estudios concluyentes⁵⁶ que demuestran que la hipofibrinólisis, producida por valores elevados de PAI-I, está estrechamente asociada a RI y obesidad. En la actualidad, el 80% de los diabéticos muere a causa de complicaciones trombóticas asociadas al síndrome hiperglucémico⁵⁷.

Las plaquetas expresan receptores de insulina que participan en la regulación de la función plaquetaria. La insulina *in vivo* inhibe, vía monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), la interacción de las plaquetas con el colágeno. Este efecto antitrombótico de la insulina se ha comprobado que se encuentra inhibido en sujetos obesos que presentan RI⁵⁸, lo que podría constituir un mecanismo fisiopatológico de unión RI-enfermedad aterotrombótica. También se ha detectado expresión de receptores de leptina en las plaquetas. En un estudio reciente realizado en ratones⁵⁹ se proporcionan pruebas científicas firmes de que la leptina *in vivo* podría afectar a la trombosis por estimulación de la agregación plaquetaria, si bien no se conoce aún el mecanismo molecular por el que se produciría este efecto, que podría ser también nexo de unión entre obesidad y eventos aterotrombóticos.

El factor VIII es una proteína muy inestable, por lo que circula junto con el factor de von Willebrand (vWF) en un complejo de mayor estabilidad. En varios estudios poblacionales⁶⁰ se ha puesto de manifiesto que estos dos factores se correlacionan positivamente con variables del SM, como el IMC, el cociente cintura/cadera y los valores de insulina y triglicéridos. En el estudio Framingham se analizó la asociación de las concentraciones basales de insulina y los valores del factor vWF en 2.962 individuos con y sin alteración de la tolerancia a la glucosa. En ese estudio se observó un aumento en las concentraciones del vWF asociado a los quintiles de insulina, tanto en individuos normoglucémicos como en intolerantes.

CONCLUSIÓN

La DM en general (y la DM2 en particular) es la primera causa de morbilidad cardiovascular. La prevalencia de DM tiene caracteres de pandemia y afecta a diversas sociedades con distinto grado de desarrollo. Se estima que, en los próximos decenios, el número total de diabéticos en el mundo sobrepasará los 300 millones, lo que incrementará el gasto y los recursos sanitarios necesarios para atender a estos pacientes. La epidemia de obesidad, consecuencia indeseable de la globalización de los hábitos de vida y dieta no saludables, ha arrastrado la de DM, incrementando la prevalencia de ECV (morbimortalidad) y mortalidad por todas las causas. Asimismo, la dislipidemia en la DM desempeña un papel muy importante en el desarrollo de la aterosclerosis.

En este contexto, la prevención y el tratamiento temprano de la DM, así como de los FRCV asociados, cobran especial importancia, por lo que es crucial el abordaje global de la DM para reducir la morbilidad e incrementar la calidad de vida de estos sujetos.

Bibliografía

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of diabetes epidemic. *Nature*. 2001;14:782-7.
2. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diab Rev*. 1997;5:294-315.
3. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. Disponible en: doi 10.1136/bmj.38678.389583.7C.
4. Amos AF, McCarthy DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med*. 1997;14:1-85.

5. American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the US in 1997. *Diabetes Care*. 1998;21: 296-309.
6. Lustman PJ, Clouse RE. Identifying novel approaches to diabetes prevention and treatment: the example of depression. *Diab Spect*. 2004;17:147-8.
7. Godoy A, Serrano Ríos M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)*. 1994;120:306-15.
8. Brunetti P, Perriello G. Hyperglycemia as cardiovascular risk in type 2 diabetes. En: Hâncu N, ed. *Cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus*. Berlin: Springer Verlag; 2003. p. 22-7.
9. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:657-70.
10. UK Prospective Diabetes Study 6. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. *Diabetes Res*. 1990;13:1-11.
11. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
12. Yarom R, Zirkin H, Stammler G, et al. Human coronary microvessels in diabetes and ischaemia. Morphometric study of autopsy material. *J Pathol*. 1992;166:265-70.
13. Veresiu IA. Assesment of peripheral vascular disease. En: Hâncu N, ed. *Cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus*. Berlin: Springer Verlag; 2003. p. 227-39.
14. Palumbo PJ, Melton LJ. Peripheral vascular disease in diabetes. En: National Institute of Health. *Diabetes care in America*. 2nd ed. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH Publication. 1995;1468:401-8.
15. Continho M, Gerstein HC, Wang J, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a meta-

- regression analysis of published data from 20 studies of 95.783 individuals followed for 12,4 years. *Diab Care.* 1999;22:233-40.
16. Holzmänn M, Olsson A, Johansson J, et al. Left ventricular diastolic function is related to glucose in a middle-aged population. *J Intern Med.* 2002;251:415-20.
 17. Cowie CC, Harris MI. Physical and metabolic characteristics of persons with Diabetes. En: *Diabetes in America.* 2nd ed. Chapter 7. Bethesda: National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995. p. 117-64.
 18. Stern N, Tuck M. Pathogenesis of hypertension in diabetes mellitus. En: LeRoith D, Taylor S, Olefsky JM, eds. *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2000.
 19. Gavalda L, Ramon JM, Torras MG, et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en una población de hipertensos esenciales. *Rev Esp Cardiol.* 1993;46:626-32.
 20. Cowie CC, Harris MI. Physical and metabolic characteristics of persons with Diabetes. En: *Diabetes in America.* 2nd ed. Bethesda: National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995. p. 117-64.
 21. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. for the multiple risk factor intervention trial research group. Diabetes, other risk factors and 12yr-cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care.* 1993;16:434-44.
 22. Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, et al. Predictors of death and vascular events in the elderly. *Stroke.* 2000;31:863-8.
 23. Deewania P. Hypertension and diabetes. *Arch Intern Med.* 2000;160:1585-94.
 24. Ferrannini E. Insulin resistance and blood pressure. En: Reaven GM, Laws A, editors. *Insulin resistance. The metabolic syndrome X.* Totowa: Humana Press; 1999. p. 281-308.

25. Whithers OJ, Gutiérrez JS, Towery H, et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature*. 1998;391:900-4.
26. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, et al. Dominant negative mutations in human PPAR γ associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*. 1999;402:880-3.
27. Rosengren A, Welin L, Tsipogianii A, et al. Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality among middle aged diabetic men: a general population study. *BMJ*. 1989;299:1127-31.
28. Chan JM, Stamper MJ, Ribb EB, et al. Obesity, fat distribution and fat gain as risk factors for clinical diabetes in man. *Diab Care*. 1994;17:61-9.
29. Rodríguez-Artalejo F, López García E, Gutiérrez Fisac JL, et al. Changes in the prevalence of overweight and obesity and their risk factors in Spain, 1987-97. *Prev Med*. 2002;34:72-81.
30. Tuomilehto J, Tuomilehto-Wolf E, Zimmet P, et al. Primary prevention of diabetes mellitus. En: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H, ed. *International textbook of diabetes mellitus*. 2nd ed. Chichester: Wiley; 1997. p. 1799-827.
31. Bouchard C, Blair SN. Introductory comments for the consensus of physical activity and obesity. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31:498-501.
32. Sigal RJ, Kenny GP, Koivisto VA. Exercise and diabetes mellitus. En: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of diabetes* 1. 3th ed. Oxford: Blackwell Science; 2003. p. 1-19.
33. Irwin ML, Yasui Y, Ulrich CM, et al. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women. *JAMA*. 2003;289:323-30.
34. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol*. 1990;132:612-28.

35. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, et al. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:2654-64.
36. Talamini G, Bassi C, Falconi M, et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis Sci*. 1999;44:1303-11.
37. Chiolero A, Wietlisbach V, Ruffieux C, et al. Clustering of risk behaviors with cigarette consumption: a population-based survey. *Prev Med*. 2006;42:348-53.
38. Wild SH, Byrne CD. ABC of obesity: risk factors for diabetes and coronary heart disease. *BMJ*. 2006;333:1009-11.
39. Chiolero A, Jacot-Sadowski I, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Association of cigarettes smoked daily with obesity in a general adult population. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15:1311-8.
40. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1887-98.
41. Liu QZ, Knowler WC, Nelson RG, Saad MF, Charles MA, Liebow IM. Insulin treatment, endogenous insulin concentration and ECG abnormalities in diabetic Pima Indians: cross sectional and prospective analyses. *Diabetes*. 1992;41:1141-50.
42. Baron AD, Steiberg HO. Vascular actions of insulin in health and disease. En: Sowers Jr, editor. *Endocrinology of the vasculature*. Totowa: Humana Press; 1996. p. 95-108.
43. Jung F, Haendeler J, Goebel C, Zeiher AM, Dimmeler S. Growth factor-induced phosphoinositol 3-OH kinase/Akt phosphorylation in smooth muscle cells: induction of cell proliferation and inhibition of cell death. *Cardiovasc Res*. 2000;48:1248-57.
44. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43.
45. Harris TB, Ferucci L, Tracy RP, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*. 1999;106:506-12.

46. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, et al. Elevation of tumor necrosis factor alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*. 2000; 101:2149-53.
47. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharret AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary Heart disease cases. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 1997;94:4219-25.
48. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2001;103:491-5.
49. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99:237-42.
50. Siwik DA, Chang DLF, Colucci WS. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha decrease collagen synthesis and increase Matrix Metalloproteinase Activity in Cardiac Fibroblasts In Vitro. *Circ Res*. 2000;86:1259.
51. Kaartinen M, Penttila A, Kovanen P. Mast cells in ruptured areas of human coronary atheromas produce and store TNF-alpha. *Circulation*. 1996;2787-92.
52. Woods A, Brull DJ, Humphries SE. Genetics of inflammation and risk of coronary heart disease: the central role of interleukin 6. *Eur Heart J*. 2000;21:1574-83.
53. Huo Y, Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiol Scand*. 2001;173:35-43.
54. Brevetti G, De Caterina M, Martone VD, et al. Exercise increases soluble adhesion molecules ICAM-a and VCAM-1 in patients with intermittent claudication. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2001;24:193-9.
55. Hackman A, Abe Y, Insull W, et al. Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidemia. *Circulation*. 1996;93:1334-8.

56. Juhan-Vague I, Alessi MC, Morange PE. Hypofibrinolysis and increased PAI-I are linked to atherosclerosis via insulin resistance and obesity. *Ann Med.* 2000;32:78-84.
57. Mavri A, Alessi MC, Juhan-Vague I. Hypofibrinolysis in the insulin resistance syndrome: implication in cardiovascular diseases. *J Intern Med.* 2004;255:448-56.
58. Westerbacka J, Yki-Järvinen H, Turpeinen A, et al. Inhibition of platelet-collagen-gen interaction. An in vivo action of insulin abolished by insulin resistance in obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:167-72.
59. Konstantinides S, Schäfer K, Koschnick S, Losutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest.* 2001;108:1533-40.
60. Conlan Mg, Folsom AR, Finch A, et al. Associations of factor VIII, and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Thromb Haemost.* 1993;70:380-5.