UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DEL METABOLISMO LIPIDICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS DE EDAD AVANZADA Y PATOLOGIA ASOCIADA. CONSECUENCIAS DE LA COMPENSACION GLUCIDICA.

Autor: Francisco Javier Gómez Jimenez

Granada, Junio de 1989.

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

Curso de 1988 a 1989 Folio 56 Número 112

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D. Francisco J. Gómez Jiménez, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente había elegido: "Estudio del metabolismo lipídico en pacientes coronarios mayores de edad avanzada y patologías asociadas. Implicaciones de la comprensión fisiológica".

Terminada la lectura y contestadas la objecciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este le calificó de apto cum laude

Granada 6 de julio de 1989

EL PRESIDENTE, El Secretario del Tribunal,

Fdo.: Fernando Escribano Jiménez Fdo.: Rafael Vera Guijarro Valle

EL VOCAL, EL VOCAL, EL VOCAL,

Fdo.: Francisco Amora Fdo.: José González Domínguez Fdo.: Emilio Martínez de Victoria

FIRMA DEL GRADUANDO.

JOSE MANUEL DE LA HIGUERA TORRES-PUCHOL, CATEDRATICO DE PATOLOGIA GENERAL Y PROPEDEUTICA CLINICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA:

C E R T I F I C A:

Que D. FRANCISCO JAVIER GOMEZ JIMENEZ, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección el material necesario para la realización de Tesis Doctoral titulada "ESTUDIO DEL METABOLISMO LIPIDICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS DE EDAD AVANZADA Y PATOLOGIA ASOCIADA. CONSECUENCIAS DE LA COMPENSACION GLUCIDICA", Tesis que ha finalizado con todo aprovechamiento. Revisada la misma, la encuentro conforme para ser juzgada por el Tribunal correspondiente.

Lo que certifico, a petición del interesado y como es preceptivo, para que conste donde convenga, en Granada, a 5 de Junio de mil novecientos ochenta y nueve.

Fdo.: Prof. de la Higuera T.-P.

MANUEL CASTILLO GARZON, PROFESOR TITULAR DE FISIOLOGIA MEDICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

C E R T I F I C A:

Que el Trabajo original de investigación que presenta al superior juicio del Tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada Don Francisco Javier Gómez Jimenez sobre el tema: "ESTUDIO DEL METABOLISMO LIPIDICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS DE EDAD AVANZADA Y PATOLOGIA ASOCIADA. CONSECUENCIAS DE LA COMPENSACION GLUCIDICA", ha sido realizado bajo mi dirección durante los cursos académicos 1985-86, 1986-87, 1987-88 y 1988-89, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor al Grado de Doctor, siempre que así lo considere el citado Tribunal.

Fdo.: M. Castillo Garzón

Granada, Junio de 1989

A mis padres y hermanos

A Fermina

Al finalizar el presente trabajo, es mi deseo expresar el agradecimiento más sincero a todas aquellas personas que, de alguna manera, han contribuido a su realización.

En primer lugar, al Prof. Dr. D. José de la Higuera Rojas por la favorable acogida que me dispensó, y haber puesto los medios necesarios a mi disposición para su desarrollo.

A los Profesores Dr. D. José Manuel de la Higuera Torres-Puchol y Dr. D. Manuel Castillo Garzón por su eficaz y acertada labor de dirección. Su constante estímulo y su inestimable ayuda en todos los problemas planteados a lo largo de este tiempo, que han hecho posible la realización del presente trabajo.

A todos mis compañeros de la Cátedra de Patología General y Propedeutica Clínica del Hospital Clínico Universitario por su valiosa colaboración y contínua ayuda en el desarrollo de esta Memoria, muy especialmente a mi maestro el Dr. D. Rafael Vera-Guglieri Vallejo por el interés mostrado en todo momento.

A las Dras. Mª Dolores Cano Parra y Antonia Blázquez Ortíz por la realización de las determinaciones bioquímicas.

A Dª María José Ayala por su colaboración y ayuda en la realización de las determinaciones bioquímicas.

A D. José Blanco Rodríguez por su desinteresada ayuda en los trabajos de delineación.

A D. Antonio García López por el interés y eficacia mostrados en la realización de los trabajos de mecanografía.

A todos nuestros enfermos, por y para los cuales se ha realizado el presente trabajo.

Los resultados preliminares del presente trabajo fueron presentados en Noviembre de 1985 al premio de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna obteniéndo el premio al mejor trabajo de Investigación sobre "Lípidos y Lipoproteinas".

PAG

I.- INTRODUCCION 12

1. La Diabetes Mellitus en el paciente de edad..... 13

1.1.- Definición e incidencia de Diabetes Mellitus en el paciente de edad avanzada 14

1.2.- Fisiopatología de la D.M. en el paciente de edad 16

1.3.- Clínica de la D.M. en el enfermo de edad 20

1.4.- Diagnóstico de la D.M. en el paciente de edad. 22

1.5.- Tratamiento de la DM en el paciente anciano .. 30

1.5.1.- Dieta y ejercicio 34

1.5.2.- Tratamiento farmacológico 36

1.6.- Complicaciones de la D.M. en el paciente de edad..... 42

1.6.1.- Complicaciones agudas 42

1.6.2.- Complicaciones crónicas 43

1.7.- Diabetes Mellitus en el enfermo de edad y aterosclerosis 47

1.7.1.- Relación entre las alteraciones del metabolismo lipídico y la enfermedad aterosclerótica 49

1.7.2.- Alteraciones de los lípidos plasmáticos en la Diabetes Mellitus 52

1.7.3.- Relación entre la enfermedad vascular, diabetes mellitus y alteraciones en el metabolismo lipídico 54

II.- OBJETIVOS 57

III.- MATERIAL Y METODOS 60

1.- Sujetos 61

1.1.- Pacientes diabéticos 61
1.1.1.- Insuficiencia cardíaca 63
1.1.2.- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 63
1.1.3.- Accidentes vasculocerebrales 64
1.1.4.- Hemorragia digestiva alta moderada 64
1.1.5.- Enfermedad hepática moderada 65
1.1.6.- Infección urinaria 65
1.1.7.- Tratamiento de la Diabetes 65
1.2.- Pacientes control 66
2.- Protocolo experimental 68
3.- Método analítico 72
3.1.- Determinación del Colesterol 72
3.2.- Determinación de Triglicéridos 73
3.3.- Determinación de HDL-Colesterol..... 74
3.4.- Estimación de LDL-Colesterol 74
3.5.- Determinación de Fosfolípidos séricos 75
3.6.- Determinación de Apolipoproteina A y B 76
3.7.- Determinación de glucosa 77
4.- Métodos estadísticos 78
5.- Métodos de obtención bibliográfica 80
IV.- RESULTADOS 81
1.- Estudio del lipidograma base 85
2.- Estudio de los fosfolípidos séricos 93
3.- Estudio de las apolipoprotéinas 98

4.- Influencia del tratamiento insulínico 108

5.- Estudio de las correlaciones entre fracciones lipídicas 131

6.- Influencia del factor sexo 149

V.- DISCUSION 168

1.- Discusión metodológica 170

1.1.- Sujetos de estudio 170

1.2.- Protocolo experimental 172

2.- Discusión de resultados 174

2.1.- Estudio del Colesterol 174

2.2.- Triglicéridos 177

2.3.- HDL-Colesterol 181

2.4.- LDL-Colesterol 184

2.5.- Fosfolípidos séricos 186

2.6.- Apolipoprotéina A 189

2.7.- Apolipoprotéina B 191

2.8.- Influencia del tratamiento insulínico 193

2.9.- Factor sexo 199

VI.- CONCLUSIONES 201

VII.- BIBLIOGRAFIA 204

I.- INTRODUCCION

1. LA DIABETES MELLITUS EN EL PACIENTE DE EDAD

Antes de adentrarnos en el problema de la Diabetes Mellitus en el paciente de edad analizaremos de una manera breve la evolución que está siguiendo la pirámide de población mundial en general y la española en particular y su incidencia en cuanto a los problemas geriátricos, en estos últimos años.

Parece ser un hecho incuestionable que la edad media de la población va sufriendo un progresivo aumento. Para el estudio de este aumento, la mayoría de los autores se basan en el Indice de Envejecimiento que es la relación entre la población de más de 65 años y la población general (Krief et al 1986). Atendiendo a este índice los países se pueden clasificar en países jóvenes aquellos cuyo índice de envejecimiento es inferior al 7%; países con población adulta, los comprendidos entre el 7% y el 10% y por último países con población anciana aquellos que arrojan un índice superior al 10%. El progresivo envejecimiento de las poblaciones ha obligado incluso a considerar una nueva categoría, la de países con población muy anciana, cuyo índice sería superior al 14%.

En España el índice de envejecimiento ha pasado de un 7,2% en 1950, al 10,4% en 1975 y en el año 1981 a 11,4%, siendo previsible que este aumento continue. Este índice es el más bajo de los referidos por Krief et al (1986) correspondiente a los países europeos, correspondiendo el más alto a Suecia con un índice, en 1981, de 16,9%.

Teniendo en cuenta el descenso de la natalidad y la mejora en la esperanza de vida es de preveer que en el año 2020 el 20% de la población tendrá más de 65 años en gran parte de los países industrializados y entre ellos España, lo que inevitablemente se traducirá en una serie de problemas en cuanto a atención médica, social, etc. que obligan a su consideración desde una perspectiva multidisciplinaria.

Uno de los problemas de salud de mayor incidencia en la población de edad es la Diabetes Mellitus determinando un incremento en el número de diabéticos así como de su patología asociada. Este incremento de diabéticos representa un grave problema de salud pública, en tanto que el paciente añoso, diabético, es sensiblemente más propenso a procesos patológicos diversos , que hace entre otras cosas que se dispare el gasto de su atención sanitaria.

1.1.- Definición e incidencia de Diabetes Mellitus en el paciente de edad avanzada.

Según la O.M.S., el término Diabetes Senil se refiere a los casos cuyo diagnóstico fue realizado pasados los 65 años, mientras que el término Diabetes del anciano se aplica a toda diabetes previamente conocida que se arrastra desde la edad juvenil o adulta (Pavon et al, 1986). Al emplear el término de Diabetes en el paciente de edad nos estamos refiriendo indistintamente a una u otra, es decir, tanto al paciente de avanzada edad al que se le descubre una Diabetes, como al paciente previamente diagnosticado de Diabetes y que va progresivamente alcanzando esa edad avanzada, aunque dada su mayor incidencia en esas edades nos referiremos básicamente a la Diabetes Mellitus no insulino dependiente o NIDDM.

La incidencia de la Diabetes Mellitus en la tercera edad varía de unos autores a otros. Para Chauson y Attali (1988) la incidencia es de un 10% entre los 60 y los 70 años de edad y entre un 16 y 20% por encima de los 80 años, sufriendo un progresivo aumento el número de diabéticos no insulino dependientes a razón de un 9 ‰ por año. Según Goldberg y Coon (1988) la NIDDM afecta a una de cada 8 personas por encima de los 60 años y a una de cada cuatro por encima de los 80 años de edad. Dentro de ellos, un 10% padecerían D.M. que necesita tratamiento insulínico y el 90% restantes serían diabéticos que pueden ser controlados adecuadamente sin necesidad de insulina,

no obstante algunos de ellos en su evolución pueden necesitar insulina bien de forma temporal o indefinida.

En España la Diabetes Mellitus ocupa el séptimo lugar en orden de frecuencia entre las enfermedades que afectan a las personas mayores de 65 años. Si se tiene en cuenta que en el segundo puesto se encuentra la enfermedad Vasculo-Cerebral-Crónica y en el sexto la cardiopatía isquémica ambas en íntima relacción con la Diabetes Mellitus, resulta evidente la importancia que ésta enfermedad cobra en la tercera edad (Krief et al. 1986). Por otra parte la Diabetes en el sujeto de edad representa un importante problema de salud pública, y así en Gran Bretaña, el 60% de los diabéticos hospitalizados tienen más de 65 años, y los costes económicos tanto hospitalarios como ambulatorios por cualquier tipo de patología son dos o tres veces superiores en sujetos diabéticos que en no diabéticos (Chauson y Attali 1988).

1.2.- Fisiopatología de la D.M. en el paciente de edad

Gran cantidad de las manifestaciones clínicas presentes en la NIDDM son debidas a los cambios fisiológicos que en el metabolismo de la glucosa se van produciendo por efecto de la edad. Así en el sujeto de edad madura y en el anciano es difícil, a veces, identificar las alteraciones patológicas que se asocian específicamente a NIDDM y que van a necesitar una intervención terapéutica determinada, de aquellas otras que son consecuencia, casi fisiológica, del fenómeno de envejecimiento.

Así, el descenso de la tolerancia a la glucosa, que se pone de manifiesto con el transcurso de los años, se debe primariamente a una reducción de la sensibilidad periférica a la insulina (De Fronzo, 1979; Rowe et al. 1983) aunque tambien hay estudios "in vitro" e "in vivo" que muestran la existencia de una inadecuada secreción de insulina en el paciente de edad y, al parecer, no tanto en base a una disminución absoluta de dicha secreción como a una incapacidad de las células beta pancreáticas para responder de forma máxima al estímulo con glucosa (Goldberg y Coon, 1987). En cualquier caso, existe una inadecuada secreción de insulina para subvenir a las necesidades del organismo. La combinación de resistencia a la insulina con una disminución de la capacidad secretora máxima del páncreas conduce necesariamente a alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Dicha alteración será tanto mayor cuanto mayor sea la contribución relativa de ambos fenómenos (Cahill, 1988).

La resistencia a la acción de la insulina y también la disminución de la secreción pueden ser consecuencias fisiológicas del proceso de envejecimiento (Goldberg y Coon, 1987).

La incidencia real de la NIDDM en el sujeto de edad se ve a menudo interferida por la coexistencia de patologías que tienen como consecuencia la disminución de la sensibilidad a la insulina y de esta forma afectan al metabolismo de la glucosa. Aunque estos procesos pueden ser de distinta índole hay dos aspectos que parecen ser los más importantes: los cambios en el estilo de vida y el desarrollo de diversas patologías.

A) Cambios en el estilo de vida.

Los cambios en el estilo de vida que se ha comprobado que pueden afectar a la homeostasis de la glucosa son:

1º.- Disminución de la actividad física.
2º.- Aumento de la grasa corporal.
3º.- Dieta pobre en fibra y rica en grasa.
4º.- Stress psicológico.

B) Desarrollo de diversas patologías.

Las más frecuentes son:

1º.- Infecciones de cualquier tipo.
2º.- Intervenciones quirúrgicas con el stress físico que conllevan.

3º.- Enfermedades que requieran un reposo prolongado en cama.

4º.- El uso de medicación que disminuya la acción y/o la secreción de insulina.

Por otra parte, tanto la propia Diabetes como otras muchas enfermedades, con frecuencia originan anorexia, con la consiguiente disminución de la ingesta, bajo consumo de calorías y, subsiguientemente, pérdida de masa muscular y debilidad. De ésta forma, la caquexia tan frecuente en los sujetos de edad con NIDDM no sería exclusiva de la Diabetes, como ocurre en el sujeto jóven hiperglucémico con glucosuria en el que la caquexia sí es consecuencia de la IDDM por el déficit insulínico, sino que sería en gran medida la traducción clínica de la anorexia mantenida (Goldberg y Coon, 1987).

En el sujeto de edad, por tanto, existen dos componentes fisiopatológicos básicos de la hiperglucemia:

En primer lugar una situación metabólica que se caracteriza por hiperglucemia y que como se ha visto puede venir condicionada por situaciones especiales ligadas a la edad, tales como cambios en el estado de vida o procesos morbosos intercurrentes.

En segundo lugar la propia enfermedad metabólica de Diabetes Mellitus como tal, que lógicamente se caracteriza por hiperglucemia, resistencia a la insulina e insuficiente secreción de la misma junto con las bien conocidas consecuencias que esta enfermedad conlleva y que se pueden resumir como un desa-

rrollo más o menos acelerado de macro y microangiopatía (National Diabetes Data Group, 1979).

Los procesos morbosos y el cambio en el estilo de vida, aunque potencialmente reversibles, si se cronifican o se hacen coincidentes en el tiempo van a determinar el agravamiento de esta hiperglucemia. Un inadecuado tratamiento de esta hiperglucemia así como de los procesos intercurrentes que la agravan pueden determinar diuresis osmótica pudiéndose llegar a deshidratación más o menos grave e incluso determinar la aparición de coma hiperosmolar (Podolsky, 1978) o cetosis (Clements y Vourganti, 1978), situaciones clínicas a través de las que, desgraciadamente, debutan muchas veces los procesos diabéticos en el anciano.

1.3.- Clínica de la D.M. en el enfermo de edad

El cuadro clínico del sujeto diabético de edad, puede ir desde una simple hiperglucemia, determinada por esos procesos secundarios al propio envejecimiento y que modifican la acción de la insulina, hasta el verdadero cuadro de enfermedad diabética en la que coexiste una inadecuada secreción de insulina, resistencia a su acción, afectación de la membrana basal de los capilares y vasos (como los retinianos, glomerulares, grandes vasos) y afectación del sistema nervioso autónomo y periférico, (Herman et al, 1984),

Se han descrito distintos factores que pueden explicar la aparición y curso de la NIDDM y que incluyen factores genéticos, virales, inmunológicos, medio-ambientales, etc. Sin embargo la coexistencia de situaciones que favorecen la aparición de hiperglucemia como obesidad, uso de ciertos medicamentos, inactividad física, enfermedades crónicas, puede representar una situación diferente y específica en el sujeto de edad (Goldberg y Coon, 1987). Aunque en todos estos casos la clínica se caracteriza básicamente por hiperglucemia, su fisiopatología es diferente como tambien podrán serlo las complicaciones que se ocasionen.

Diversos órganos se afectan en la NIDDM ocasionando distintas complicaciones entre las que destaca la gangrena de miembros inferiores, ateroesclerosis en sus diferentes presen-

taciones, neuropatía e insuficiencia renal. En ausencia de un síndrome clínico completo propio y caracteristico de Diabetes Mellitus que se asocie con estas complicaciones, factores propios de la edad o de la enfermedad intercurrente pueden ser considerados como el desencadenante de la hiperglucemia siendo, el más característico de ellos la obesidad, a la que se asocia con frecuencia el sedentarismo, factores ambos que disminuyen la sensibilidad a la insulina pudiendose producir así hiperglucemia. Si además a esto se suma la existencia de hipertensión arterial, el problema se complica por el empleo de fármacos hipotensores entre los que los diuréticos son de los más empleados, agravando la hiperglucemia y determinando resistencia a la insulina (Goldberg y Coon, 1987) lo que todavía dificulta aún más la posibilidad de discernir entre la existencia de una NIDDM o si por el contrario se trata de una hiperglucemia secundaria a otro proceso, o incluso si en realidad se está ante una mezcla de ambos fenómenos.

1.4.- Dianóstico de la D.M. en el paciente de edad

El diagnóstico de D.M. en el paciente de edad se ve entorpecido por la falta de referencias estandar que permitan diferenciar claramente lo que sería intolerancia a la glucosa de lo que sería una hiperglucemia, y en qué momento establecer tal o cual tratamiento específico (Goldberg y Coon 1987). Así por ejemplo, el tratamiento de una persona de 85 años no sería el mismo que el de una persona de 35 años, aunque el grado de hiperglucemia sea similar, como tampoco van a ser las consecuencias de ese tratamiento ni los riesgos que conlleva una terapia agresiva en uno y otro caso.

Los factores que producen hiperglucemia y que a menudo conducen al diagnóstico de NIDDM en el paciente de edad deben ser examinados cuidadosamente antes de establecer un diagnóstico y el consiguiente tratamiento de la alteración de la homeostasis de la glucosa, que como queda dicho puede ser simplemente la consecuencia de una enfermedad crónica, un cambio en el estilo de vida o incluso el tratamiento administrado para otro proceso y no necesariamente un cuadro de NIDDM.

A continuación se presentan algunas características de la Diabetes Mellitus como tal y de lo que pueden ser variables que enmascaran dicha diabetes:

CRITERIOS DIAGNOSTICOS

Síntomas clínicos

Frecuentes: Peso elevado, fatiga

Menos frecuentes: poliuria, polifagia, polidipsia, prurito vulvar.

Complicaciones crónicas

Catarátas, pérdida de visión, parálisis ocular, nefrosis, fallo renal crónico, neuropatía periférica autonómica, insuficiencia vascular periférica, lesión vascular en pies, gangrena, angina, infarto de miocardio, infecciones recurrentes, dermopatías rubeosis facial

Complicaciones agudas

Coma hiperosmolar no cetótico, cetoacidosis.

Historia familiar

Diabetes (antecedentes), mala historia obstétrica, enfermedad aterosclerótica.

VARIABLES QUE ENMASCARAN

La Diabetes Mellitus

Estilo de vida

Obesidad
Inactividad física
Dieta baja en fibra.

Enfermedades afines

Infección
Stress quirúrgico
Anorexia
Reducción de la masa muscular
Estado mental alterado

Disfunciones endocrino-metabólicas asociadas

Hiperlipidemia, obesidad, osteoporosis, insuficiencia tiroidea, insuficiencia adrenal.

(tomado de Goldberg y Coon, 1988)

Ante estos hechos se hace evidente la necesidad de disponer de unas directrices específicas que faciliten el diagnóstico de NIDDM y poderla así diferenciar de otros procesos que cursen con hiperglucemia. De esta forma se podrá decidir mejor qué tratamiento es el más indicado para un determinado paciente de edad con vistas a controlar la hiperglucemia y prevenir complicaciones o simplemente considerar si un determinado tratamiento resulta peligroso o contraproducente.

La Diabetes Mellitus no se presenta clínicamente de una forma convencional en el sujeto de edad. La mayoría de los pacientes no acuden con la tríada clásica de poliuria, polidipsia y polifagia, sino que con frecuencia lo hacen con una pérdida de peso o manifestaciones de fatiga. En las mujeres no es raro que el primer síntoma sea pruritro vulvar, infecciones urinarias o inconteninencia. De la misma forma puede ocurrir que los primeros síntomas que conducen al diagnóstico de Diabetes Mellitus son manifestaciones de las complicaciones crónicas de la enfermedad, tales como pérdida de la agudeza visual, cataratas, nefrosis, insuficiencia renal, secuelas de la aterosclerosis, claudiación intermitente, accidentes vasculo-cerebrales, infarto de miocardio, angina de pecho, neuropatía que ocasiona síntomas sensitivos, parestesias, miembros dormidos, impotencia sexual, vejiga neurógena, diarrea diabética o lesiones vasculares periféricas que afectan fundamentalmente a los pies, lentitud en la cicatrización de heridas y aumento de la susceptibilidad a las infecciones. Algunos de estos síntomas pueden mejorar o incluso desaparecer con el tratamiento, pudiendose incluso prevenir la rápida progresión de las complicaciones de orígen microvascular (retinopatía, neuropatía

y nefropatía). Sin embargo las complicaciones macrovasculares no son a menudo controladas, dado su orígen multifactorial; por otro lado la obesidad agrava esas manifestaciones vasculares y sus complicaciones (Goldberg y Coon, 1987).

En el terreno de la Bioquímica Clínica existen también numerosas dificultades de índole diagnóstico a la hora de establecer con propiedad y certeza el diagnóstico de Diabetes Mellitus, en el paciente añoso, es evidente que estas dificultades no conciernen a la Diabetes tipo I, sino que se encuentra sobretodo en la Diabetes tipo II. Diversos estudios con amplias muestras de población han mostrado que la glucemia en ayunas aumenta de 1 a 2 mg/dl por década de vida después de los 40 años y la glucemia dos horas después de una sobrecarga oral con 75gr de glucosa llega a aumentar de 8 a 20mg/dl por década después de los 40 años (Chauson y Attali, 1988). Para Martín y Junod, (1973) después de una sobrecarga oral con 50 gr de glucosa no existen variaciones a lo largo de la vida en lo que se refiere a los valores basales de glucemia, si bien los márgenes de la normalidad se amplían conforme aumenta la edad del paciente.

Cuando los criterios diagnósticos del test oral de tolerancia a la glucosa basados en los resultados obtenidos en adultos jóvenes se aplican a sujetos de edad sin que previamente se haya realizado el consiguiente ajuste en razón de esa edad y aún cuando se haya estandarizado la cantidad de glucosa a administrar, la dieta y los métodos bioquímicos utilizados, se obtiene una prevalencia de Diabetes Mellitus que sobrepasa el 50 % de la población. Para evitar este problema ocasionado por

la edad se ha propuesto añadir 10 mgr/dl al valor de glucemia que se debe obtener a las 2 horas de la ingesta de glucosa por cada década que el sujeto sobrepase los 50 años. La necesidad de este ajuste diagnóstico para la diabetes, es especialmente crítica en sujetos muy ancianos, evitándose así las implicaciones médicas y sociales de un diagnóstico falsamente positivo o negativo (Andrés, 1971)

En los criterios elaborados por el National Diabetes Data Group (1979) se prevee una base uniforme sobre la cual confirmar o no la presencia de Diabetes Mellitus en un paciente con síntomas y signos de la enfermedad. Así, se recomienda como necesario examinar en profundidad aquellos individuos que aún sin presentar hiperglucemia sintomática o glucosuria tengan alguna característica patológica que se sabe se asocia a Diabetes Mellitus. Hay que demostrar que, a pesar de las sospechas el individuo, no padece la enfermedad. Estos criterios elaborados por el National Diabetes Data Group enfatizan la importancia de medir la glucemia en ayunas en lugar de insistir sobre la necesidad de realizar un test de tolerancia oral a la glucosa ya que es preferible inclinarse hacia el lado de la especificidad aún a costa de una cierta disminución en la sensibilidad.

Las ventajas de medir la glucosa en ayunas son varias

1º.- Se altera relativamente poco por la edad. El nivel de glucemia basal es reproducible de un día a otro, tanto en aquellos sujetos que se encuentran dentro del rango de la normalidad como aquellos que presentan valores anormales y así

es evidente que un individuo es raramente diagnosticado como diabético cuando se realiza una medida de glucemia y posteriormente diagnosticado como normal cuando se analiza otra muestra posterior, sin embargo este fenómeno ocurre con más frecuencia de la deseada cuando se usa el test de tolerancia oral a la glucosa.

2º.- Las condiciones bajo las cuales se realiza la prueba de glucemia basal son fácilmente estandarizables.

3º.- Una única medida de glucemia se realiza rápidamente, es barata y ocasiona poco trastorno al enfermo.

4º.- La glucemia en ayunas se afecta muy poco por la ingesta calórica en los dias previos, la composición de la dieta o la actividad física en los días que anteceden a la determinación. Aunque se ha propuesto por algunos investigadores que el límite superior de la normalidad para una glucemia basal está en 115 mg/dl, el nivel recomendado por el National Diabetes Data Group para el diagnóstico de diabetes se ha basado en glucemias superiores a 140 mg/dl lo que eleva la especificidad de la prueba ya que los individuos que presentan una glucemia por encima de dicho valor van a mostrar una curva de tolerancia francamente alterada lo que hará que se obtengan pocos falsos positivos aún a costa de algunos falsos negativos, esto último hay que tenerlo especialmente presente en situaciones de stress agudo tales como cirugía, trauma, infecciones en las que los sujetos de edad, pueden ser inadecuada o insuficientemente tratados, presentando estos individuos un mayor riesgo de desarrollar cetoacidosis o coma hiperosmolar.

En circunstancias menos agudas el obviar el diagnóstico de NIDDM puede llevar a que estos enfermos no reciban atenciones necesarias para prevenir las complicaciones crónicas y a que no se informe a los familiares y al propio enfermo el riesgo que tiene de padecerlas. En contraposición, las consecuencias de un diagnóstico falsamente positivo va a ser en todos los casos peligroso ya que muy posiblemente va a determinar que se realice un tratamiento innecesario mediante agentes hipoglucemiantes con el riesgo que ello conlleva de hipoglucemia, además de la carga psicológica, social y económica que comporta un diagnóstico de Diabetes Mellitus.

Por último hay que tener presente que si se utilizan como determinantes diagnósticos los criterios convencionales de Diabetes Mellitus o intolerancia hidrocarbonada, que se obtienen a partir del test oral de sobrecarga a la glucosa, solamente la mitad de la población por encima de los 60 años presentaría una curva de tolerancia que se podría catalogar como normal, lo que obviamente y teniendo en cuenta las características de edad de los sujetos, no debe ser asumible.

1.5.- Tratamiento de la NIDDM en el paciente anciano

En el paciente diabético de edad, el objetivo que se persigue con el tratamiento es conseguir el mejor control posible de su hiperglucemia, para así tratar de minimizar las complicaciones a largo plazo que pueden producirse y evitar en la medida de lo posible las complicaciones agudas, entre las cuales una de las más características es la hipoglucemia que con frecuencia se asocia a un tratamiento inadecuado o excesivo.

¿Cuando hay que tratar?. En el caso del paciente diabético tipo I o insulino dependiente la respuesta es siempre positiva debiendo ajustar la posología y el número de inyecciones de insulina a las cifras de glucemia y edad del paciente. En el caso del diabético NIDDM cabría plantearse cuatro preguntas como: Criterios diagnósticos utilizados; esperanza de vida del paciente; patologías asociadas; y síntomas que se pretende mejorar con el tratamiento, (Chauson y Attali, 1988).

Es necesario antes de comenzar cualquier pauta terapéutica el plantearse seriamente estas cuestiones incluso en las formas más simples de tratamiento basadas en dieta y actividad física, ya que ese tipo de tratamiento en el paciente de edad, puede determinar una restricción inútil en su calidad de vida, si ese tratamiento no es verdaderamente necesario.

Muchos pacientes de edad ya presentan en el momento del diagnóstico complicaciones macro y microvasculares y en ese caso el objetivo prioritario sería evitar su agravamiento.

En otro orden de cosas, no está muy claro si el tratamiento del paciente de edad con NIDDM se debería centrar básicamente en corregir la hiperglucemia o bien en intentar atenuar los factores de riesgo para la aterosclerosis o incluso tratar primariamente la obesidad, en aquellos donde se presente mediante dieta hipocalórica y ejercicio físico, dado el papel que la obesidad y el ejercicio físico juegan en el desarrollo de la diabetes como ya ha sido previamente explicitado. Tampoco se conoce muy bien la eficacia relativa del abandono del hábito de fumar, cambios en la actividad física, dieta, tratamiento de la hipertensión arterial e hiperlipemia, para prevenir las complicaciones macro y microvasculares de la Diabetes Mellitus, aunque sí se sabe que todas estas intervenciones contribuyen a reducir la mortalidad y morbilidad por estos procesos. En cualquier caso hay que tener presente que los individuos de edad son más susceptibles a padecer Diabetes Mellitus y los costos socioeconómicos y la morbimortalidad de las complicaciones ateroescleróticas de la NIDDM son más altas en la población de edad. En cualquier caso, criterios terapéuticos específicos para el tratamiento de la hiperglucemia y otras implicaciones terapéuticas de la Diabetes Mellitus son de urgente clarificación para el sujeto de edad, no existiendo en la actualidad un suficiente consenso, lo que se ve agravado y complicado por la polémica existente entre tratar o no la NIDDM en el sujeto de edad asintomático.

Hay que tener en cuenta que los pacientes diabéticos de edad no sólo van a tener la Diabetes Mellitus y las complicaciones que de ella se derivan, sino tambien otras enfermedades que van a tener una terapia adicional, así como los cuidados específicos de la edad y como consecuencia de todo ello se pueden producir distintos grados de interferencia, siendo de importancia su conocimiento para así determinar cúal puede ser la terapia óptima. En primer lugar, una completa evaluación del paciente con historia clínica detallada, exploración y estudio analítico es fundamental. En la historia deberá prestarse especial atención a las afecciones crónicas, hábitos dietéticos, cambios de peso, función gastrointestinal, fiebre, enfermedades coexistentes, síntomas y signos de los sistemas cardiovascular, renal, hepatobiliar y sistema nervioso central, así como el consumo de fármacos, el estado del sistema musculoesquelético, piel y anejos destacando en este sentido el estudio de los pies. No se debe pasar por alto el estado mental y la situación social del paciente. La evaluación por parte del laboratorio debe incluir además de la glucemia y HbA_{1c} la medida de los lípidos plasmáticos, y el estado funcional de los principales sistemas orgánicos, un análisis de orina con glucosa, protéinas y aclaramiento de creatinina, además de un cultivo de orina, en caso de sospecha de infección urinaria, es todo ello básico.

Los objetivos del tratamiento se deben fundamentar principalmente en la prevención de las enfermedades concurrentes que pueden afectar el control metabólico de la diabetes, ya que tratar la diabetes sin tratar adecuadamente la causa que la está descompensando es algo abocado al fracaso. Estas enferme-

dades concurrentes deben ser tratadas en la medida de lo posible con medicamentos que no alteren la homeostasis de la glucosa: a continuación se relacionan algunos fármacos que interfieren el metabolismo de la misma.

FARMACOS QUE POTENCIAN LA HIPERGLUCEMIA

H.T.A.	Tiacidas. Furosemida
Menopausia y Osteoporosis	Estrógenos
Artritis	Glucocorticoides
Hiperlipidemia.....	Ac. nicotínico
Ansiedad y Depresión	Pentazocina y antidepresivos tricíclicos.
Rinitis alérgica....	Agentes simpaticomiméticos
Antiepilepticos.....	Dilantina

FARMACOS QUE FAVORECEN LA HIPOGLUCEMIA

H.T.A.....	Beta-bloqueantes
Artritis	Salicilatos y fenilbutazona
Trombosis	Cumarínicos
Depresión	Inhibidor de la mono amino oxidasa
Infecciones	Sulfamidas
Hábitos	Alcohol y salicilatos

Tomado de Goldberg y Coon (1987)

Las interacciones farmacológicas merecen una especial atención en lo que respecta a su toxicidad y al riesgo de hiper o hipoglucemia. Las sulfonilureas, por ejemplo, son transportadas por la albumina y su efectividad se ve por tanto reducida en estado de hiperalbuminuria como puede ser la nefrosis, o cuando otras drogas se unen a la albumina como la fenilbutazona, salicilatos, etc. Una disminución de la función renal o hepática retrasa el metabolismo de la insulina o de las sulfonilureas potenciando un efecto hipoglucemiante más marcado. Las infecciones intercurrentes, a veces inadvertidas, pueden agravar el control glucémico y a veces ocasionar que una diabetes que previamente estaba siendo controlada con dieta necesite insulina para su control. Asímismo una disminución en la absorción de nutrientes o un retraso en el vaciamiento gástrico en el síndrome de Dumping pueden aumentar aún más la inestibilidad metabólica de la diabetes.

A continuación se referirán los aspectos específicos del tratamiento que son de interés en el paciente diabético de edad.

1.5.1.- DIETA Y EJERCICIO:

En el paciente diabético de edad, obeso, el primer objetivo a conseguir es una reducción del peso y que éste se mantenga. Las ventajas que de ello se obtienen son múltiples y no sólo van a afectar a la tolerancia a la glucosa aumentándola mediante una adecuada disminución de la resistencia a la insulina, sino que tambien la pérdida de peso va a determinar un mejor control de la tensión arterial, descensos en los valores

de colesterol y triglicéridos así como elevaciones en los valores del HDL-Colesterol (Zimmerman et al. 1984).

Indudablemente la pauta dietética debe ser planificada por una persona experta en ello y tiene que tener en cuenta factores tales como dentición, salivación y alteraciones gustativas que pueden afectar la preferencia por determinados alimentos. Hay que tener, asímismo, en consideración otros aspectos como la desnutrición en el paciente de edad; alrededor del 50% de los pacientes hospitalizados padecen desnutrición, por lo que habría que dar suplementos nutritivos cada cierto tiempo. El tratamiento dietético no diferirá mucho en el paciente de edad del paciente más joven y se compondrá de un 50% de carbohidratos, pudiendose aumentar el consumo de carbohidratos complejos en lugar de los refinados, 30% de lípidos fundamentalmente grasas insaturadas y un 20% de proteinas. Asímismo se debe fomentar el consumo de fibra. Es necesario tener tambien en cuenta que un régimen muy escrupuloso puede producir angustia en el sujeto de edad (Chauson y Attali, 1988).

La pérdida de peso tiene que ser gradual y una vez que se haya alcanzado el peso deseado se debe seguir una dieta de mantenimiento, debiéndose controlar peso y dieta cada ciertos intervalos de tiempo.

Los efectos beneficiosos del ejercicio son muy variados, y así se ha visto que determina mejoras en la sensibilidad a la insulina, disminuye la insulino-resistencia por aumento de la captación periférica de glucosa, reduce el peso corporal, disminuye las dosis de medicación antidiabética, mejora los lí-

pidos plasmáticos en el sentido de disminuir los triglicéridos y LDL-colesterol y aumento de HDL-colesterol y mejora las cifras tensionales. La mayor parte de estos hechos han sido comprobados en pacientes de menos de 50 años, no estando suficientemente comprobado si eso ocurre en los individuos de más edad. Dada la incidencia de complicaciones ateroscleróticas y disfunciones musculoesqueléticas y neurológicas, la recomendación de cualquier programa de actividad física debe ser precedido por un completo exámen físico prestando especial atención al sistema cardiovascular (Goldberg y Coon, 1987).

1.5.2. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA NIDDM

Además de tratar la hiperglucemia en el sujeto de edad con NIDDM es necesario tratar la hipertensión y la hiperlipemia, así como es fundamental el abandono del tabaco ya que todos ellos son factores de riesgo del proceso aterosclerótico y acelera la progresión del mismo en el paciente diabético (Bierman y Brunzell, 1978; Kannel, 1985). El tratamiento efectivo de estos factores de riesgo para la aterosclerosis ocasiona un descenso de la incidencia de la enfermedad coronaria y de otras consecuencias de la aterosclerosis.

El tratamiento con antidiabéticos orales (sulfonilureas) o insulina se debe establecer en el sujeto diabético de edad cuando haya fracasado la dieta y el ejercicio (Chauson y Attali, 1988) o presente hiperglucemia sintomática (poliuria y polidipsia) y que ocasione pérdida de peso, fatiga, debilidad e infecciones intercurrentes. En general estos pacientes res-

ponden bien, al menos inicialmente, a los antidiabéticos orales siempre que se produzca un adecuado seguimiento del programa de dieta y ejercicio. Sólo un 20% de los diabéticos de edad son delgados y no responden a los antidiabéticos orales dado que son insulinopénicos; estos pacientes pueden presentar cetoacidosis y por tanto es necesario establecer tratamiento con insulina. Esta población de pacientes suele ser de difícil control, presentando múltiples factores de riesgo con complicaciones vasculares y metabólicas, siendo más propensos a las infecciones y presentando hipertrigliceridemia, lo que aumenta el riesgo de pancreatitis; pueden desarrollar cetoacidosis y coma hiperosmolar en situaciones clínicas concretas, como puede ser una infección intercurrente. Todo ello hace que su control metabólico, incluso con insulina, sea difícil por lo que se ha recomendado el uso conjunto de insulina y sulfonilureas, sobre todo en aquellos enfermos en que se ha comprobado que puede ser más efectivo (Castillo et al. 1987). Es necesario insistir en que los riesgos del tratamiento con sulfonilureas o con insulina y en concreto la hipoglucemia y la hiponatremia están aumentado en los diabéticos de edad. No obstante, la terapia combinada no parece atenuar la respuesta al glucagon (Castillo 1989).

La mayoría de los pacientes con NIDDM obesos no necesitan tratamiento farmacológico. Como vimos anteriormente, el seguimiento de dieta y ejercicio físico suele controlar adecuadamente la hiperglucemia, pues como ya se ha dicho, va a mejorar la sensibilidad a la insulina además de contribuir a disminuir los valores tensionales en la hipertensión. Si a pesar de la dieta y un ejercicio físico adecuado persiste la hiperglu-

cemia sintomática manifestada por pérdida de peso, poliuria, fatiga e infecciones recurrentes es necesario instaurar un tratamiento con sulfonilureas preferiblemente de segunda generación (glipicida, gliburide y glibencamina) dada su mejor absorción y metabolismo que las sulfonilureas de primera generación (tolbutamida y clorpropamida), así como su menor riesgo de interacciones, dado que presentan una menor unión a la albumina (Scheen et al, 1985).

El tratamiento con sulfonilureas debería empezar a dosis bajas en el paciente de edad dado que estos pacientes pueden ser muy sensibles a este fármaco. En pacientes por encima de los 60 años el fármaco glipizida cuya vida media es de 3 a 4 horas y cuyos metabolitos son inactivos puede ser el agente hipoglucémico más eficaz y como hemos visto anteriormente el riesgo de hipoglucemia es menor para estos hipoglucemiantes de segunda generación, no existiendo tampoco evidencias de poseer efecto antidiurético. La gliburide es otra sulfonilurea interesante, se administra una sola vez al día y tiene una eficacia comparable a la glipizida en lo que a su efecto hipoglucemiante se refiere, su vida media es algo superior a 10 horas, pero sus metabolitos son también activos. Una ventaja específica sobre la glipizida es que es metabolizada tanto por el hígado como por el riñón, lo que contribuye a disminuir el riesgo de hipoglucemia en pacientes con insuficiencia renal. Hay que tener en cuenta unas consideraciones generales para todos los hipoglucemiantes orales como son que los 2/3 de los pacientes diabéticos de edad van a tomar otras drogas además de los hipoglucemiantes orales con lo que el riesgo de hipoglucemia causada por estos últimos, es mayor dada su menor metabolización y posibi-

lidad de transporte sérico. El riesgo de hipoglucemia tambien aumenta en el caso de un menor aporte alimentario y al tener el paciente diabético de edad afecciones generalmente hepáticas o renales la farmacocinética se ve alterada con lo cual tambien aumenta el riesgo de hipoglucemia, pero estas hipoglucemias son generalmente benignas, la mortalidad por hipoglucemia alcanza del 2 al 13%, pero puede justificar sin embargo una hospitalización sistemática que permita una perfusión de glucosa (Chauson y Attali, 1988).

Existen dos tipos de fracasos a los hipoglucemiantes orales, uno se refiere a que el control metabólico del paciente no sea adecuado a pesar de emplear dosis máximas de dichos fármacos y una buena adherencia a la pauta dietética y al ejercicio físico; en estos casos una simbiosis de terapia combinada, insulina y antidiabéticos orales, puede ser efectiva en algunos pacientes, especialmente en aquellos en que concurre una mayor secreción de insulina (Castillo et al, 1987). En otros pacientes será necesario pasar directamente al tratamiento mediante insulina, bien en una sola inyección por la mañana o bien mediante dos inyecciones mañana y tarde, aunque en ambos casos el perfíl de glucemia e insulinemia libre varía ostensiblemente (Castillo et al, 1983).

El riesgo de hipoglucemia nocturna es alto en el paciente de edad, de aquí que la dosis nocturna, tanto de antidiabéticos orales como de insulina, debe ser administrada con prudencia. El segundo tipo de fracaso terapéutico a los hipoglucemiantes orales es el que ocurre de forma temporal o reversible durante períodos de tiempo determinados, por enferme-

dad, infección o stress; en tales casos, el tratamiento con insulina se hace entonces necesario y la terapia oral podría volverse a utilizar una vez superada aquella situación. La causa más frecuente de inadecuado control metabólico bajo tratamiento con sulfonilureas es un inadecuado seguimiento de la dieta y en general del tratamiento; en estos casos la administración de insulina puede mejorar la hiperglucemia pero a costa de grandes fluctuaciones de la glucemia y una mayor ganancia ponderal. Si éste es el caso la hospitalización o una dieta supervisada hospitalariamente puede ser el único punto de partida inicial.

Un agravamiento de la hiperglucemia a pesar de una dieta adecuada, ocurre cuando el grado de insulinopenia sigue progresando; muchos de estos pacientes son delgados, caquécticos y tienen enfermedades intercurrentes, necesitando insulina para prevenir la cetoacidosis.

El tratamiento del diabético de edad con insulina es complejo y algo distinto del tratamiento en el sujeto joven. Los pacientes diabéticos de edad con NIDDM pueden mostrar una mayor sensibilidad a la insulina lo que puede hacer recurrir a dosis de tan sólo 4 unidades de insulina de acción intermedia al día; rara vez es necesario sobrepasar las 30 unidades al día. Los mejores resultados se obtienen mezclando insulina de acción rápida con preparaciones de acción lenta lo que evita en mayor medida los cambios posprandiales de glucemia, hecho que no ocurre con el uso de una sola preparación. En este sentido las insulinas humanas se han mostrado igualmente efectivas que las insulinas monocomponentes y por tanto su utilización puede ser preferible (Castillo et al, 1983).

Hay que tener presente que el intento de normalizar la glucemia a costa de elevar la dosis de insulina puede ocasionar hipoglucemia, que a su vez puede ser un factor precipitante de infarto agudo de miocardio, accidente vasculo-cerebral o traumatismo.

En pacientes que requieran tratamiento con insulina o terapia combinada una posible pauta sería el uso de insulina intermedia a baja dosis para conseguir un adecuado grado de insulinización basal junto con sulfonilureas administradas antes de las dos primeras comidas. De esta forma, la insulinemia basal va a ser adecuadamente mantenida por la insulina de acción lenta lo que conlleva una adecuada supresión de la producción hepática de glucosa; las sulfonilureas, antes de la comida,estimulan la secreción de insulina y van a favorecer la captación de glucosa en el período posprandial, con ello se puede conseguir un adecuado control metabólico del paciente incluso cuando es portador de una enfermedad intercurrente (Castillo et al, 1987).

1.6.- Complicaciones de la D.M. en el sujeto de edad

Las complicaciones de la NIDDM en el sujeto de edad se pueden dividir en dos grupos, complicaciones agudas y complicaciones crónicas.

1.6.1.- COMPLICACIONES AGUDAS

Es preciso decir que más de un 40% de los enfermos diabéticos ingresados en un hospital por descompensaciones agudas tienen más de 65 años. Las principales causas de descompensación aguda son el coma diabético o cetoacidótico. El coma cetoacidótico es muy raro en el paciente de edad a menos que aparezca en unas condiciones particulares como es en el contexto de una infección (Martín y Junod, 1973) habiendo quién afirma que es practicamente inexistente (Tattersall, 1984). Todo lo contrario ocurre con el coma hiperosmolar y además hay que tener presente que más de la mitad de los comas hiperosmolares que aparecen en el sujeto de edad son la primera manifestación reveladora de una Diabetes Mellitus. La mortalidad en este tipo de complicación es todavía importante y va del 12 al 50% según las series. Dicho cuadro se caracteriza por un déficit de insulina asociado a una hipersecreción de hormonas contrareguladoras, catecolaminas, glucagon y cortisol. El aumento de la producción hepática de glucosa y la disminución de la utilización periférica de la misma es la responsable de la hiperglucemia, que ocasiona glucosuria y poliuria y si no se reponen estas per

didas hídricas se produce deshidratación intra y extracelular. El déficit hídrico llega a ser de un -25% o más. La deshidratación ocasiona disminución de la perfusión renal, lo que tiende a reducir la glucosuria lo que hace aumentar la glucemia. Por otro lado, la disminución de la función renal tiende a agravar el cuadro (Chaussson y Attali, 1988).

Otra complicación muy frecuente en el diabético de edad son las hipoglucemias. Esta complicación es especialmente preocupante y frecuente en el paciente diabético en tratamiento con sulfonilureas, puesto que su farmacocinética se encuentra modificada por la disminución de la función renal y hepática, a veces, de forma muy importante, lo que determina un alargamiento de su vida media. Además, las interacciones medicamentosas son mucho más frecuentes en el sujeto de edad debido a su pluripatología, existiendo un gran número de drogas de uso muy frecuente que interaccionan con las sulfonilureas como son los salicilatos y los antiinflamatorios no esteroideos. Por estos motivos en el diabético de edad, es necesaria generalmente una reducción en las dosis del antidiabético que se emplee principalmente debido a la pérdida de peso y a la reducción de la función renal (Chauson y Attali, 1988).

1.6.2.- COMPLICACIONES CRONICAS

Las complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus en el sujeto de edad son debidas a la macro y microangiopatía diabética. Como ya se ha dicho, la prevalencia de Diabetes Me-

llitus se incrementa con la edad, y la muerte por enfermedades cardiovasculares está también aumentada en los sujetos diabéticos, así como en los sujetos con intolerancia hidrocarbonada, en comparación con los sujetos no diabéticos o tolerancia normal (Chauson y Attali, 1988). Sin embargo, la diferenciación entre lo que son complicaciones de la enfermedad diabética y lo que son consecuencias del propio proceso de envejecimiento no es siempre fácil. Por encima de los 40 años de edad la diabetes incrementa la incidencia de complicaciones debidas a la edad en la siguiente medida (Goldberg y Coon, 1987):

La enfermedad renal y la ceguera se incrementan 25 veces, la insuficiencia vascular y gangrena de miembros sobre todo inferiores se incrementa 20 veces, la hipertensión arterial se incrementa 3 veces, el infarto agudo de miocardio se incrementa 2-3 veces, por último los accidentes vasculocerebrales aumentan en proporción al doble.

Por referirse solo a lo más estudiado (Barrett y Orchar, 1985; Palumbo y Melton, 1985) y sin contar la influencia que la diabetes puede tener en otros procesos morbosos, el individuo con NIDDM de larga evolución independientemente de estar o no diagnosticado, se encuentra con un mayor riesgo de enfermedad vascular. De la misma manera, el individuo de edad presenta mayor riesgo para la enfermedad aterosclerótica como consecuencia del propio envejecimiento. En consecuencia, cuanto mayor sea la edad del paciente diabético mayor es la frecuencia y el grado de progresión de la enfermedad aterosclerótica.

Este fenómeno puede ocurrir independientemente del

propio proceso diabético, sin embargo, la relación entre edad y diabetes es inexorable porque obesidad, sedentarismo y diabetes estan estrechamente unidas entre sí y cada una promueve por sí misma la aterogénesis y sus complicaciones.

Por otra parte, los individuos de edad estan también más predispuestos a la hipertensión arterial, hiperlipidemias e incluso hiperinsulinismo que a su vez favorecen el proceso aterogénico, y de esta forma el desarrollo de macroangiopatía afectando específicamente a las arterias coronaria, cerebral o de los miembros inferiores, causando la enfermedad ateroesclerótica obstructiva.

Este tipo de complicaciones crónicas son mucho más frecuentes en el diabético de edad que las complicaciones crónicas debidas a la microangiopatía tales como la retinopatía, nefropatía y neuropatía... que se incrementan con la duración y severidad de la hiperglucemia, teniendo mucha menor contribución en ello el proceso de envejecimiento por sí mismo (Ewing y Clarke, 1986; Green, 1986; Rosenstalk y Raskin, 1986).

Aunque las alteraciones microangiopáticas de la Diabetes Mellitus conducen a enfermedades crónicas como son la insuficiencia renal, ceguera, cataratas y neuropatía, son las complicaciones macroangiopáticas como el infarto agudo de miocardio y los accidentes vasculocerebrales la principal causa de muerte en pacientes de edad portadores de NIDDM (Chauson y Attali, 1988).

El síndrome de isquemia silente es más común en suje-

tos diabéticos que en no diabéticos y sus complicaciones son de mayor gravedad, lo que se debe a la coexistencia de neuropatía diabética. Por este motivo la percepción del dolor está disminuida en la NIDDM como lo está también la función del músculo cardíaco que con frecuencia presenta anormalidades en su contracción, formación de microaneurismas, fibrosis intersticial y degeneración miocardica, lo que causa que los diabéticos de edad presenten con más frecuencia insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias y enfermedad arterial coronaria.

Todos estos factores hacen que se duplique la mortalidad debida a infartos agudo de miocardio en los diabéticos varones y que aumente cuatro veces y media en las mujeres con diabetes en comparación con los controles de edad comparable no diabéticos. Por todo ello la Diabetes Mellitus en el sujeto de edad, probablemente represente la enfermedad prototipo para estudiar la ateroesclerosis acelerada en la población senil (Goldberg y Coon, 1987).

1.7.- Diabetes Mellitus en el enfermo de edad y aterosclerosis

Todas las manifestaciones de la enfermedad aterosclerótica y como exponente más característico la enfermedad coronaria, ocurren con mayor frecuencia y severidad en la Diabetes Mellitus (Pyorala et al. 1986). La elevada incidencia de factores de riesgo para la enfermedad coronaria presentes en el sujeto de edad, como el aumento del colesterol total, LDL-Colesterol y triglicéridos, comportamiento variable del HDL-Colesterol,sedentarismo, dieta inadecuada, hipertensión arterial, hiperinsulinismo, etc... se va a ver agravado en los pacientes con NIDDM especialmente los trastornos del metabolismo lipídico, todo lo cual va a promover un desarrollo acelerado de ateroesclerosis en dicha enfermedad. Por todo ello, creemos conveniente dedicar un subapartado específico a la relación existente entre lípidos y dieta para imbricarlo a continuación con el proceso aterosclerótico.

Se ha descrito incluso la relación existente entre hiperlipemia, hiperglucemia e hiperinsulinemia, en base a la formación de productos de glicosilación que afectan a las lipoproteinas de baja densidad disminuyendo su catabolismo. Además la funcionalidad de las plaquetas y macrófagos se encuentra alterada en la Diabetes Mellitus en el sentido de favorecer la formación de ateroma (Scheides et al, 1986; Cerami et al, 1985)

Como ya queda dicho el riesgo de padecer enfermedad coronaria es mayor en la Diabetes Mellitus que en la población general (Bierman y Brunzell, 1978) y esto es más pronunciado en mujeres que en hombres, lo que sugiere que la Diabetes Mellitus es capaz de revertir la relativa protección que presentan las mujeres al desarrollo de enfermedad coronaria y con ello la evidente mayor longevidad de las mismas. El riesgo de aterosclerosis y sus complicaciones en pacientes diabéticos, es significativamente mayor en aquellos que presentan hipertensión arterial, descenso de HDL-Colesterol, y/o hiperlipemia, como lo han revelado recientemente los datos del estudio Framingham (Kannel, 1985). La obesidad, además, empeora la hipertensión, hiperlipidemia, tolerancia a la glucosa, sensibilidad a la insulina y otros factores de riesgo para la aterogénesis, lo que hace que aumente la gravedad de la enfermedad vascular en los diabéticos de edad portadores de NIDDM, así como el grado de morbilidad y mortalidad de las complicaciones macro y microvasculares. La coexistencia de hiperinsulinismo e hiperlipemia, común en la NIDDM, promueve el desarrollo de aterosclerosis estrechando la luz vascular, conduciendo a la enfermedad vascular central y periférica con sus complicaciones resultantes tales, como infarto agudo de miocardio, accidentes vasculocerebrales y gangrena.

1.7.1.- RELACION ENTRE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPIDI- Y LA ENFERMEDAD ATEROSCLEROTICA

Las enfermedades ateroscleróticas constituyen un grave problema socio-sanitario en nuestros días. Sólo la cardiopatía isquémica es la causa más importante de muerte en los países occidentales, superando incluso a todos los tipos de cáncer considerados en su conjunto. En 1978 la cardiopatía isquémica causó 650.000 muertes en Estados Unidos y de ellos el 30% eran pacientes con menos de 65 años de edad (Masana, 1986).

Desde hace tiempo es bien conocida la asociación entre los trastornos del metabolismo lipídico y la enfermedad aterosclerótica. Ya en 1910 (Windaus, 1910) observa que la aorta ateromatosa contenía siete veces más colesterol libre y veinte veces más colesterol esterificado que la aorta normal.

Desde entonces hasta nuestros días han aparecido gran cantidad de trabajos en los que se relacionan dichos procesos, y así Barr en 1951 describió por vez primera que los pacientes con cardiopatía isquémica presentaban unos niveles de HDL-C más bajos que los sujetos normales, junto con el bien conocido aumento de colesterol total. Nikkila, en 1953, confirma dichos resultados. Esta afirmación es la más firmemente establecida. (Williams et al, 1979; Mahley, 1981; Gordon et al. 1986; Soler, 1986; González et al, 1985; Jara et al, 1987). Las discrepancias, sin embargo, surgen a la hora de evaluar las variaciones

del HDL-C a lo largo de la vida; mientras algunos autores afirman que no sufre variaciones en el transcurrir de los años (Williams et al 1979), otros afirman que en pacientes con enfermedad vascular esos niveles van aumentando con la edad (Kirstein y Olsson, 1979), y un reducido grupo (Lewis et al, 1978; Burrington et al, 1986), no encuentran relación entre ambos parámetros. Las LDL-C se comportan de manera inversa a lo anterior, y así la mayoría de los autores encuentran valores aumentados de LDL-C en pacientes con cardiopatía isquémica, (Lewis et al, 1978; Rubies-Prat, 1986; Newman et al, 1986; Jara et al, 1987). Esta relación parece que pierde su importancia en los sujetos de edad (Gómez-Gerique et al, 1986).

Por lo que respecta al colesterol total (CT) las divergencias son más evidentes y así un grupo de autores encuentran una relación positiva, en el sentido de que elevaciones de CT aumentan el riesgo de cardiopatía isquémica (Masana, 1986; Dohlen et al, 1986; Rose y Shipley, 1986; Sola et al, 1987), otros autores afirman que esta relación pierde importancia con la edad (Gómez-Gerique et al, 1986) y otro grupo no encuentra relación entre ambos factores (Jara et al, 1987). Del mismo modo González et al, (1986) tampoco encuentran relación entre variaciones en los niveles de C.T. y el riesgo de cardiopatía isquémica entre pacientes con angina de pecho que habían sufrido tres meses antes un infarto agudo de miocardio y sujetos control. Del igual manera se comportan los triglicéridos: mien-

tras algunos autores (Dohlen et al, 1986) encuentran una relación directa, otros hallan relación inversa (Karkola et al, 1980) y otros no encuentra ninguna relación (Masana, 1986; Durrington, 1986).

En estos últimos años han aparecido gran cantidad de trabajos en los que se relaciona el riesgo de cardiopatía isquémica con las apolipoproteinas. Para la mayoría de los autores consultados estas fracciones lipídicas son mejores predictores del riesgo de coronariopatía que las lipoprotéinas (Fruchart et al, 1983; Joven y Rubies-Prat, 1986; Sedlis et al, 1986; Soler-Argilage, 1986).

Descensos en los valores de Apo A y más concretamente en la Apo AI (Carmena, 1984; Bradby et al, 1978; Fuchart et al 1983) o elevaciones en los niveles de Apo B (Burrington et al. 1986; Carmena, 1984; Fruchart et al, 1983) están relacionados con el riesgo de padecer cardiopatía isquémica.

Este riesgo de padecer coronariopatías, parece ser que tiene un componente hereditario como lo demuestran diversos estudios (Freedman et al. 1986; De Backer et al. 1986).

1.7.2.- ALTERACIONES DE LOS LIPIDOS PLASMATICOS EN LA DIABETES MELLITUS

Es bien conocida la relación existente entre la diabetes y las alteraciones del metabolismo lipídico.

En 1873 Jacoub al estudiar la Anatomía Patológica de la "Diabetes Sacarínica" comenta, "**coincide casi en la totalidad de los casos con un aumento de las materias grasas que desde, 1gr, 60 por 1000 de término medio puede elevarse a 3gr, 64 por 1000 (Simon) y aún a 6gr, 67 por 1000 (Miller)**".

Como ya se ha indicado la Diabetes es considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis. Ahora bien, la discusión estriba en si la diabetes se considera como factor primario o independiente, o más bien como un factor secundario, es decir, dependiente de otras alteraciones, como puede ser la hiperlipemia que la propia diabetes condiciona. Con respecto a ello han aparecido en estos últimos años un gran número de trabajos en los que se relaciona el riesgo vascular en los pacientes diabéticos, con los niveles séricos de las distintas fracciones lipídicas, existiendo resultados contradictorios.

Todos los autores consultados parecen estar de acuerdo al afirmar la relación existente entre la Diabetes Mellitus y la enfermedad aterosclerótica y así Noya et al. 1973 conclu-

yen que la tolerancia anormal a la glucosa se correlaciona de algún modo con las complicaciones de la aterosclerosis. Gwit et al, (1985) y Oswald et al, (1986) afirman que la mortalidad por infarto de miocardio es desproporcionadamente alta en pacientes diabéticos. Epstein, (1967), basándose en estudios retrospectivos, encuentra una llamada relación entre la Diabetes Mellitus y la enfermedad vascular aterosclerótica de diferente localización. Asímismo, aquellos individuos que presentan manifestaciones de enfermedad aterosclerótica, mostraban anomalias de tolerancia a la glucosa con más frecuencia que los controles.

En la unidad coronaria de Birminghan se ha desmostrado que la mortalidad por infarto de miocardio en pacientes afectos de Diabetes Mellitus llega a ser de un 35% mientras que dicha mortalidad es de 18% en pacientes que no presentan alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado (Soler, 1974). Estudios similares se han realizado por otros autores encontrando porcentajes similares (Harrower y Clarke, 1976). Krolewski et al, (1987), estudian 292 pacientes diagnosticados de IDDM controlados por un período de 20 a 40 años, y encuentran que a la edad de 55 años la tasa de mortalidad acumulada era del 35±5% superior a la tasa correspondiente a las personas no diabéticas obtenida en el estudio Framinghan. No todos los autores son coincidentes en los resultados anteriormente expuestos y así Chipkin et al, (1987) estudió 211 pacientes con isquemia inducida por el ejercicio de los cuales el 12% eran diabéticos y el 92% de éstos portadores de una diabetes tipo II, encontrando que la frecuencia de isquemia miocardíaca silente era similar entre diabéticos y diabéticos.

1.7.3.- RELACION ENTRE LA ENFERMEDAD VASCULAR, DIABETES MELLITUS Y ALTERACIONES EN EL METABOLISMO LIPIDICO

Por último y como resumen de todo lo anteriormente expuesto, analizaremos una serie de trabajos en los que se relacionan las entidades clínicas estudiadas en los dos últimos capítulos anteriores, es decir, Diabetes Mellitus, enfermedad vascular y alteraciones en el metabolismo lipoprotéico y así Del Rio et al. (1978), estudian 90 diabéticos de los cuales 47 presentaban enfermedad vascular y 43 no la presentaban, y los compara con 303 controles sanos apreciando que el colesterol se encuentra más elevado en diabéticos con aterosclerosis que en controles sanos, no habiendo diferencia entre diabéticos sin aterosclerosis y controles. Por lo que respecta a los triglicéridos hay que decir que se encuentran aumentados de manera significativa en pacientes diabéticos con aterosclerosis, tanto si se compara con diabéticos sin aterosclerosis como con controles. En un estudio similar, Fuh y Shieh (1987) estudian 55 pacientes diagnosticados de NIDDM, 30 presentaban enfermedad coronaria y 25 no la presentaban comparandose los resultados con los obtenidos de 30 controles sanos, encontrando que tanto el colesterol total, triglicéridos y LDL-colesterol se encuentran más elevados en pacientes diabéticos, independientemente de que presenten o no coronariopatía, no habiendo diferencia entre los dos grupos de NIDDM.

Por lo que respecta al HDL-Colesterol, se ha visto que se encuentra más bajo en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria que en controles, no encontrando diferencias entre pacientes diabéticos sin enfermedad coronaria y controles. Laakso et al, (1986), en un trabajo similar, estudia diabéticos con y sin coronariopatía y los compara con controles a los que tambien divide en portadores de coronariopatía o sin ella, concluyendo que los niveles de lípidos son similares en diabéticos con coronariopatía y controles con la misma enfermedad. Del mismo modo los diabéticos sin enfermedad coronaria presentan niveles de lípidos y lipoproteinas similares a controles sin enfermedad coronaria. Rubies-Prat et al. (1982), estudian 221 pacientes con enfermedad vascular de los cuales 61 presentaban una diabetes tipo II y seguían tratamiento con insulina o antidiabéticos orales, y los comparan con 203 controles sanos, encontrando que el HDL-Colesterol se encuentra más aumentado en el grupo control que en pacientes con enfermedad vascular, independientemente de que sean o no diabéticos. Los triglicéridos se encuentran más elevados en el grupo de pacientes vasculares. Además los pacientes diabéticos que seguían tratamiento con hipoglucemiantes orales presentan valores de HDL-Colesterol más bajos que los que seguían tratamiento insulínico. De igual manera el colesterol total se encuentra más descendido en diabéticos con tratamiento insulínico que en los pacientes tratados con antidabéticos orales, no observandose diferencias por lo que respecta a los triglicéridos entre los dos grupos de diabéticos.

Hasta el momento no ha sido posible conocer los efectos que el tratamiento de la hipertensión arterial,

hiperlipemia u otros factores de riesgo para la enfermedad macroangiopática tienen en el paciente diabético de edad, o viceversa el efecto que el tratamiento de la diabetes tiene sobre aquellos procesos, dado que el paciente diabético de edad ha sido sistemáticamente excluido de los estudios que han abordado esta cuestión y así no es raro encontrar que como criterio de exclusión para los más variados estudios se emplea la edad superior a los 65 años.

II.- OBJETIVOS

II.- OBJETIVOS

Existen en la literatura, gran número de trabajos, muchos de ellos con resultados dispares, en los que se estudia el comportamiento del metabolismo lipídico en sujetos diabéticos, en distinto grado de compensación.

Sin embargo, como hemos venido comentando en apartados anteriores, el paciente de edad afecto de Diabetes Mellitus No Insulin Dependiente presenta particularidades en cuanto a las manifestaciones clínicas de su enfermedad, que son, al menos en parte, distintas a las de la Diabetes Mellitus en el joven. Junto a ello, la frecuencia con que en diabéticos añosos hay patología asociada, a manera de enfermedad intercurrente que motiva frecuentes ingresos hospitalarios, permite contemplar a éste paciente como un grupo independiente, en el contexto de la Diabetes Mellitus. Pues bien, son prácticamente inexistentes los trabajos de investigación realizados hasta la fecha que estudian la posible alteración del metabolismo lipídico en este grupo de enfermos de la tercera edad afectos de NIDDM.

Además, la frecuencia con que en éste grupo de pacientes se presentan enfermedades asociadas intercurrentes que pueden determinar cierto grado de descompensación metabólica por sí mismas, no cabe duda que pueden afectar al perfil lipídico, bien por la propia enfermedad que se suma, agrava o con-

diciona la Diabetes Mellitus o bien por el tratamiento empleado para el proceso intercurrente. En este sentido tiene especial interés profundizar en el conocimiento de la influencia que pueden tener la compensación del cuadro diabético y el tratamiento del proceso intercurrente sobre el perfil lipídico del sujeto.

En base a ello los objetivos del presente estudio son

1º.- Conocer el grado de afectación de los parámetros lipídicos en pacientes diabéticos no insulinodependientes de edad avanzada y con patología intercurrente que condiciona su ingreso hospitalario.

2º.- Evaluar de forma específica la distribución del colesterol sérico en éstos pacientes diabéticos con enfermedad intercurrente así como los niveles de apolipropotéinas A y B y el comportamiento de los fosfolípidos, comparándolos con una población de edad y patología similar pero sin Diabetes Mellitus.

3º.- Estudiar la influencia del tratamiento insulínico asociado al tratamiento de la enfermedad intercurrente en el perfil lipídico de éstos pacientes diabéticos de edad avanzada, así como tratar de matizar el papel que en las posibles alteraciones metabólicas de éstos pacientes juega la enfermedad intercurrente por sí misma y más el papel de la Dibetes.

4º.- Tratar de aclarar si el sexo representa algún aspecto diferencial en éstos pacientes.

III MATERIAL Y METODOS

1.- Sujetos

1.1. Pacientes diabéticos

Dado el doble objeto del presente estudio, que es, conocer si existe alguna afectación del perfil lipídico en pacientes diabéticos de edad avanzada en el momento de su ingreso hospitalario motivado por alguna enfermedad intercurrente y determinar en qué medida tanto el tratamiento de su diabetes como del proceso intercurrente puede afectar al perfil lipídico de dichos pacientes. Se han estudiado un total de 105 pacientes afectos de Diabetes Mellitus, cuyas edades estaban comprendidas entre 57 y 87 años, presentando una edad media de 70 (desviación estandar 1,53). De ellos, 51 eran varones y 54 hembras. Estos pacientes se encontraban, en el momento del estudio, ingresados en el Servicio de Medicina Interna B, de la Cátedra de Patología General del Hospital Universitario de Granada. La encamación de los sujetos a estudio no estaba programada con antelación, siendo el motivo del ingreso hospitalario la descompensación de la enfermedad diabética, generalmente debida a un proceso intercurrente, o el propio proceso intercurrente en sí.

No en todos los casos la enfermedad diabética del paciente era previamente conocida, y así, el diagnóstico de Diabetes Mellitus se había establecido previamente al ingreso en un 94% de los sujetos; el 6% restante no venían diagnosticados de Diabetes Mellitus, pero presentaron hiperglucemia en la analítica de urgencia. En todos los casos los valores de glucemia basal que presentaban estos sujetos eran superiores a 140 mg/dl.

Para confirmar el diagnóstico de diabetes, una nueva determinación de glucemia basal fue realizada, mostrándose tambien una glucemia superior a 140 mg/dl. Aquellos pacientes que presentaban un glucemia superior al rango de referencia pero inferior a esos 140 mg/dl, no fueron incluidos en el estudio.

Como ya se ha indicado, el motivo del ingreso fue en última instancia la enfermedad intercurrente que presentaban los pacientes que en la práctica totalidad de los casos se supone había podido condicionar el inadecuado control metabólico que presentaban los sujetos en el momento del estudio. El tipo de enfermedad intercurrente junto con los porcentajes en que se han presentado se indican a continuación.

1. Insuficiencia cardiaca	**45,71%**
2. Enfermedad pulmonar obstructiva coronaria..	**38,09%**
3. Accidentes vasculo-cerebrales	**19,40%**
4. Hemorragias digestivas altas moderadas.....	**9,52%**
5. Enfermedad hepática moderada	**9,52%**
6. Infecciones urinarias	**3,80%**
7. Otros	**1,90%**

Inmediatamente despues del ingreso en sala y tras la extracción de una muestra de sangre en condiciones basales, se instauraba el correspondiente tratamiento, tanto para el proce-

so intercurrente como para la enfermedad diabética. El tratamiento genérico utilizado para los distintos procesos se expone a continuación:

1.1.1.- INSUFICIENCIA CARDIACA

El tratamiento se realizó en una gran mayoría de los casos a base de digital, siendo la más utilizada la digoxina. Las dosis se ajustaron en base a los niveles de digoxina en sangre realizados por el Servicio de Farmacología Clínica.

Diuréticos, el más utilizado ha sido la Furosemida.

Ion potasio ajustándose la dosis en función de los niveles séricos.

Dieta restrictiva en sodio.

Como es obvio, la causa primaria de la insuficiencia cardíaca fue tratada en la medida en que podía ser caracterizada.

1.1.2.- ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA

Antibióticos: los más utilizados fueron una asociación que cubre un amplio espectro de gérmenes (Gram(+) y Gram (-)), una asociación de estas características es por ejemplo la formada por gentamicina más ampicilina. En todos los casos se

realizó cultivo y antibiograma del esputo cambiando el tratamiento en caso necesario.

Sueroterapia: con la finalidad de hidratar correctamente a los pacientes.

Broncodilatadores: los más utilizados fueron salbutamol y teofilinas. Se realizó monitorización de niveles de teofilina en sangre, para un mejor control terapéutico y minimizar efectos secundarios.

O_2: que se ajustó según gasometrías.

1.1.3.- ACCIDENTES VASCULO-CEREBRALES

Se instauraba tratamiento sintomatológico del edema cerebral y de las complicaciones.

Posteriormente tratamiento higiénico-dietético y farmacológico según casos y evolución.

1.1.4.- HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA MODERADA:

Además de tener un control sobre la hemoglobina y hematocrito para en caso necesario proceder a trasfundir, el tratamiento se realizó con antagonistas de los receptores histamínicos H_2.

1.1.5.- ENFERMEDAD HEPATICA MODERADA

Se fundamenta el tratamiento en protejer la función hepática y evitar su sobrecarga para prevenir en lo posible la evolución hacia una descompensación con encefalopatía hepática y la insuficiencia renal funcional. Consiguientemente, en alguna oportunidad, hubieron de administrarse aminoácidos ramificados y diuréticos. Así mismo se añadieron antibióticos con frecuencia como profilaxis infecciosa. Finalmente, dependiendo de la presencia o no de ascitis se ajustaron balances hidrosalinos.

1.1.6.- INFECCION URINARIA

Inicialmente y cuando por la clínica que presentaba el paciente se sospechaba una infección urinaria se utilizaron antisépticos urinarios de amplio espectro, solicitándose al Servicio de Microbiología cultivo y antibiograma de orina, instaurándose el tratamiento posterior en vista de los resultados de dicho antibiograma.

1.1.7.- TRATAMIENTO DE LA DIABETES

Para el tratamiento de la diabetes se utilizó en todos los casos insulina por via subcutánea. La dosis y el tipo

de insulina a utilizar, se ajustaba en base al nivel de glucemia. Esta glucemia se determinaba en sangre capilar mediante la utilización de tiras impregnadas de glucosa-oxidasa y su correspondiente cromógeno, efectuándose la lectura posterior en un fotómetro marca AMES. La pauta de ajuste de la dosis de insulina se realiza en función de la glucemia, de los requerimientos insulínicos estimados que clínicamente puede tener cada paciente.

1.2.- Pacientes control

Los resultados obtenidos en estos pacientes se han comparado con los obtenidos en un grupo de sujetos control. Con ésta finalidad, se han estudiado un total de 47 pacientes de edades comprendidas entre los 59 y 86 años, siendo la edad media de 70,2 años y la desviación standar de 1,9 años, de los cuales 26 eran varones y 21 mujeres, que presentaban una patología comparable a la del grupo de pacientes diabéticos pero sin que mostraran alteraciones clínicas o diagnósticas sugerentes de Diabetes Mellitus.

A continuación se indican las patologías genéricas que presentaban estos pacientes indicándose en forma de porcentaje:

1 Insuficiencia cardíaca ..... 46,80 %

2 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 40,42 %

3 Accidentes vasculo-cerebrales.....	**21,27 %**
4 Hemorragias digestivas altas moderadas	**14,89 %**
5 Enfermedad hepática moderada	**4,25 %**
6 Infecciones urinarias	**2,12 %**
7 Otros	**1,06 %**

El tratamiento instaurado a estos pacientes fue similar al que siguieron al grupo de pacientes diabéticos, excepto en lo que se refiere al tratamiento insulínico.

Criterios de exclusión

Dentro de la intencionada laxitud que nos ha guiado para la inclusión de pacientes de ambos grupos en el estudio, se han utilizado los siguientes criterios de exclusión:

Urea	> 50 mg/dl
Creatinina	> 1,1 mg/dl
G.O.T.	> 40 mg/dl
G.P.T.	> 40 mg/dl

Fosfatasa alcalina	>150 mg/dl
Proteinuria	> +
Bilirrubina total	> 1,5 mg/dl
Hemoglobina	< 11 mg/dl

Igualmente se han excluido aquellos pacientes que presentaban enfermedad neoplásica, bien que ésta hubiese sido diagnosticada de forma previa al ingreso o que fuera diagnosticada durante el mismo.

Si alguno de los pacientes incluidos en el estudio presentaban en algún momento del mismo alguno de los criterios de exclusión antes indicado, automáticamente se excluía del protocolo, independientemente de que perteneciera al grupo de pacientes diabéticos o controles.

2.- Protocolo Experimental

Dadas las características clínicas de los pacientes sometidos a estudio y la finalidad del trabajo, se ha pretendido simplificar al máximo el protoclo experimental para que de esta forma resulte lo menos incómodo posible para el paciente. Con estas perspectivas, el protocolo de estudio se ha limitado a la extracción de una muestra de sangre venosa extraida en condiciones basales en la que se analizarían los parámetros

bioquímicos que se indican en el protocolo de estudio utilizado

Con el objeto de cumplir otro de los propósitos que se planteaba al iniciar este estudio, a un grupo determinado de pacientes, tanto diabéticos como controles, se les realizó una segunda extracción de sangre venosa en el momento del alta hospitalaria, cuando los pacientes diabéticos se encontraban razonablemente compensados desde el punto de vista hidrocarbonado y de su enfermedad intercurrente. De esta forma, se podría apreciar la consecuencia de la compensación insulínica en el perfil lipídico y si tras la compensación metabólica hidrocarbonada se modificaban los niveles de las diversas fracciones lipídicas estudiadas.

A N A L I T I C A

FECHA	INGRESO	ALTA
Colesterol.....	.....	
Triglicéridos.....	.....	
HDL-C	.....	
LDL-C	.....	
Fosfolípidos séricos	.....	
Apo-A	.....	
Apo-B	.....	

Criterios de Exclusión:

Urea: .....
Creatinina .....
G.O.T. .....
G.P.T. .....
Fosfatasa alcalina .....
Proteinuria .....
Bilirrubina total .....
Hemoglobina .....

Evolución Día _____

Glucemia _____

Glucosuria _____
Protocolo de estudio utilizado (determinaciones realizadas)

En todos los pacientes se siguió el protocolo que a continuación referimos.

Nº Hª Clin: _____

Fecha ingreso: _____ **Fecha de alta:** _____

Apellidos : _____ **Nombre:** _____

Edad: _____ **Sexo:** _____

Años de evolución: _____ **Control:** _____

Tratamiento previo al ingreso

Tipo de insulina: _____ **Dosis:** _____ _____ _____

Antidiabéticos orales: _____ **Dosis:** _____ _____ _____

Tratamiento insulínico al alta

Tipo de insulina: _____ **Dosis:** _____

ENFERMEDAD ASOCIADA:

_____
_____
_____
_____
_____

TRATAMIENTO:

_____
_____
_____
_____
_____

OBSERVACIONES: _____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

(Protocolo de estudio utilizado)

3.- METODO ANALITICO

Todas las determinaciones anteriormente indicadas se realizaron utilizando como muestra el suero del paciente procedente de sangre venosa extraida tras doce horas de ayuno. La única excepción la constituye la glucemia para la que se utilizó como muestra plasma procedente de sangre anticoagulada con fluoruro oxalato.

3.1.- DETERMINACION DE COLESTEROL

Para la determinación del colesterol se utilizó un procedimiento totalmente enzimático que utiliza colesterol esterasa, colesterol oxidasa y peroxidasa. Las reacciones que se producen son las siguientes:

$$\text{Esteres de colesterol} \xrightarrow[\text{esterasa}]{\text{colesterol}} \text{colesterol} + \text{Ac.grasos}$$

$$\text{Colesterol} + O_2 \xrightarrow{\text{colesterol oxidasa}} \text{colesten-3-ona} + H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + 4\ \text{aminoantipirina} + \text{fenol} \xrightarrow{\text{peroxidasa}} \text{quinonina} + 4H_2O$$

En la secuencia de la reacción anterior, los ésteres del colesterol del suero se hidrolizan enzimáticamente a coles-

terol y Ac grasos libres. El colesterol libre del suero junto con el producido se oxidan mediante colesterol-oxidasa a colesten-3-ona con una producción simultánea de peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno se acopla oxidativamente a 4-amino-antipirina en presencia de fenol y peroxidasa para dar lugar a quinonimina con un máximo de absorción a 500nm. La variación de la absorbancia a 500 nm será por tanto directamente proporcional a la concentración de colesterol en la muestra.

3.2.- DETERMINACION DE TRIGLICERIDOS

Para la determinación de trigliceridos se utilizó elmétodo enzimático modificado mediante la introducción de una lipasa microbiana, eliminando así el procedimiento de saponificación alcalina. De este modo se puede esquematizar el proceso

$$\text{Trigliceridos} \xrightarrow{\text{lipasa}} \text{glicerol} + \text{Ac grasos}$$

$$\text{Glicerol} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{glicerol kinasa}} \text{glicerol-1-fosfato} + \text{ADP}$$

$$\text{Glicerol-1-fosfato} + \text{NAD} \xrightarrow{\text{glicerol-1-dH}} \text{fosfato deshidroxiacetona} + \text{NADH} + \text{H}^+$$

$$\text{NADH} + \text{H}^+ + \text{INT} \xrightarrow{\text{diaforasa}} \text{formazán} + \text{NAD}$$

El primer paso es una reacción de hidrólisis. Los trigliceridos incubados con lipasa microbiana se hidrolizan a ácidos grasos libres y glicerol. Las siguientes tres reacciones determinan enzimáticamente el glicerol. El glicerol quinasa

cataliza la conversión del glicerol y ATP a glicerol-1-fosfato y ADP. Después el glicerol-1-fosfato y el NAD son convertidos por la glicerol-1-fosfato deshidrogenasa a fosfato de dihidroxi-acetona y NADH. El NADH reacciona con el INT en presencia de diaforasa para dar un formazan coloreado cuya intensidad es posible determinar a 500 nm, siendo directamente proporcional a la concentración de los trigliceridos.

3.3.- DETERMINACION DEL HDL-COLESTEROL

La adición de ácido Fosfotúngstico e iones de magnesio a la muestra de suero provoca la precipitación de los quilomicrones, VLDL y LDL. El sobrenadante de la precipitación contiene las HDL, siendo posible determinar en ese sobrenadante la concentración de colesterol por el métodoChop-pap, lo que correponderá al colesterol presente en la HDL o HDL-Colesterol. La determinación de colesterol se realiza en la forma anteriormente indicada.

3.4.- ESTIMACION DEL NIVEL DE LDL-COLESTEROL

Los valores del LDL-Colesterol se han calculado a partir de los tres parámetros expuestos anteriormente mediante la aplicación de la fórmula de Friedwald et al, (1972).

$$\text{LDL-C} = \text{colesterol total} - \left(\frac{\text{trigliceridos}}{5} + \text{HDL-C}\right)$$

3.5.- DETERMINACION DE FOSFOLIPIDOS SERICOS

La composición plasmática de los fosfolípidos séricos humanos incluye la fosfatidilcolina y la esfingomielina en un 90%, de dicho porcentaje, la mayor parte corresponde a la fosfatidilcolina.

Para su determinación resultó más conveniente la medicición del fósforo de los fosfolípidos, para lo cual se extraen previamente los fosfolípidos de la muestra y se oxidan completamente hasta convertir el fósforo en fosfato inorgánico que posteriormente se determina por colorimetría.

La oxidación suele llevarse a cabo con H_2SO_4 junto con H_2O_2 a temperatura de 150 a 250ºC. El fosfato liberado seconvierte en fosfomolibdeno por reacción con el molibdato de amonio, y la mezcla se trata con un agente reductor (ácido aminoaftosulfónico) para dar lugar a heteropolimolibdeno azul, cuyo color es muy intenso. El método es reproducible y sensible.

La concentración de fosfolípidos (mg/dl) se calcula en 25 veces la concentración de fósforo de los fosfolípidos expresados tambien en mg/dl.

3.6.- DETERMINACION DE APOLIPOPROTEINAS A Y B

La determinación de dichas fracciones lipídicas se realizó mediante la técnica de difusión radial simple de Mancini. Esta técnica fue ideada en 1963 y su fundamento consiste en que el anticuerpo se incorpora, en concentración uniforme, a un gel de agar al 2-3%. Este gel se dispone en una capa de espesor uniforme de 1 a 2 mm sobre una capa de vidrio o plástico transparente. En pozos de 1-2 mm de diámetro, que se cortan en el agar gelificado, se sitúan volúmenes exactos de la muestra que contiene el antígeno a determinar, éste antígeno va a difundir en el agar de forma proporcional a su concentración, el antígeno presente en la muestra precipita con el anticuerpo presente en el gel, formandose entonces un anillo de precipitación en el agar alrededor de cada pocillo.El tamaño final que alcanza este anillo es proporcional a la concentración de antígeno. La precisión de este método es aproximadamente del 5 % y permite reconocer cantidades de hasta 3 μg/ml de antígeno.

Basándose en la técnica descrita anteriormente y con las modificaciones introducidas por Partigen (Institut Behring)... se aplicó la técnica de inmunodifusión radial para la determinación cuantitativa de Apolipoproteinas. En ella las placas de inmunodifusión de M. Partigen contiene en una capa de gel de agar, lista para el empleo, un antisuero monoespecífico frente a la apolipoproteina a estudiar. Dicho antisuero se obtiene por inmunización de conejo.

El tamaño del anillo se lee con la ayuda de una lupa especialmente adaptada, interpolandose el diámentro (en mm) de

dicho anillo en una curva de calibración que expresa los tamaños de anillos que originan muestras de cantidades crecientes y conocidas de Apolipoproteinas A y B (Cano, 1989). La sensibilifdad, reproductividad y fiabilidad de esta técnica han mostrado ser adecuadas tanto para su aplicación clínica como para su uso en investigación (Cano, 1989).

3.7.- DETERMINACION DE GLUCOSA

Para la determinación de la glucosa hemos empleado el método enzimático, que se puede esquematizar en la forma:

$$\beta\text{-D-Glucosa} + O_2 + H_2O \xrightarrow[\text{oxidasa}]{\text{glucosa}} H_2O_2 + \text{Ac D-glucono-}\delta\text{-lactona}$$

$$H_2O_2 + \text{4-aminoantipirina} + \text{p-hidroxibenzoato} \longrightarrow \text{Colorante quinoneimina} + H_2O$$

En la reacción inicial de la β-D-glucosa se oxida mediante la glucosa oxidasa para dar D-glucono-δ-lactona y peróxido de hidrógeno (H_2O_2). En la segunda reacción el peróxido de hidrógeno se acopla oxidativamente con el cromógeno 4-aminoantipirina en presencia de p-hidroxibenzoato mediante la peroxidasa para dar lugar a un cromofogo de quinoneimina que tiene un máximo de absorción a 500 nm. El cambio en la absorción a 500 nm es por tanto directamente proporcional a la concentración de glucosa en la muestra.

4.- Métodos estadísticos

Los métodos estadísticos utilizados en este trabajo fueron los siguientes:

A) Con objeto de comparar los individuos controles con los pacientes diabéticos se calculó la media, desviación standar, error estandar de la media y varianza de cada parámetro. La comparación de cada una de estas variables se realizó mediante un análisis de la varianza de dos vías no equilibradas (ponderado). Como resultado de este ANOVA se obtenía, para cada variable una comparación entre controles y diabéticos. Si la interación no resultaba significativa las comparaciones que nos interesan ya aparecen en el ANOVA y por tanto no procede seguir con el análisis. Si por el contrario la interacción sí resultaba significativa, se procedía a una comparación por parejas con el test de comparación de medias clásico siguiendo la t-student común o el método de Welch según que las varianzas poblacionales pudieran considerarse iguales o distintas. Con este último test se entraba ya en la discusión de qué grupos diferían entre sí; esas comparaciones estaban penalizadas, pues al ser muchas, el riesgo de error global era grande, con objeto de que el error conjunto se conservara dentro de límites tolerables ($P<0,05$).

B) Con objeto de estudiar la evolución de las variables del lipidograma, en los individuos diabéticos, y su relación con la glucosa alta o baja se compararon las medidas

(de cada una de las variables del lipidograma a la entrada al hospital) y por tanto con diabetes descompensada, y a la salida del mismo, es decir con la diabetes controlada. Tales estudios se realizaron por el método de comparación de medias por la t-student para muestras apareadas.

C) Un segundo estudio se realizó para ver qué grado de relación existía entre las diferentes variables estudiadas. Tal estudio consistió en la realización de la nube de puntos para cada pareja de variables (por ejemplo, Glucosa-Colesterol, Glucosa-LDL, ...) y comprobada en ésta que no existía una relación no-lineal, el cálculo del coeficiente de correlación lineal y posterior test de éste.

5.- Métodos de obtención bibliográfica

Las referencias bibliográficas sobre el tema del presente estudio se obtuvieron mediante la búsqueda por el sistema "ON LINE" gracias a la colaboración de varios laboratorios farmacéuticos. Se recogieron las publicaciones incluidas en la cobertura de dos sistemas internacionales de recuperación de información científica: MEDLINE, cuya versión inglesa corresponde al Index Medicus (National Library of Medicine, Bethseda) y EMBASE, cuya versión corresponde a Excerpta Médica (Excerpta Médica Foundation, Amsterdam). Mediante el sistema MEDLINE se rastreó el período comprendido entre los años 1966 y 1988 y mediante el sistema EMBASE, el comprendido entre los años 1974 y 1988.

La búsqueda en diversas bibliotecas científicas permitió contar con las publicaciones aparecidas antes de 1966 o no incluidas en los sistemas MEDLINE y EMBASE.

IV.- RESULTADOS

IV.- RESULTADOS

Antes de pasar a realizar un análisis pormenorizado de los resultados expondremos los diferentes apartados en los que se va a dividir el presente capítulo, haciendo especial mención del tipo de estudio y el número de sujetos estudiados en cada caso, tratándose siempre de pacientes diabéticos no insulino-dependientes que, dado su inadecuado control metabólico han de recibir tratamiento insulínico durante su estancia hospitalaria para poder controlar su glucemia. Los resultados obtenidos se han comparado con los obtenidos en otros pacientes de características similares, pero sin diabetes.

1.- Estudio del lipidograma base

Para el estudio del lipidograma base (colesterol total, triglicéridos y distribución del colesterol en las distintas fracciones lipoproteicas) así como para el estudio de la glucemia se aplicó el protocolo a un amplio grupo de pacientes diabéticos no insulino dependientes (n=105) y controles no diabéticos (n=47). Dicho estudio tuvo carácter prospectivo comprendiendo un período de tres años. Los resultados obtenidos en la muestra de pacientes diabéticos y controles estudiados se presentan en el apartado número 1.

2.- Estudio de los fosfolípidos séricos

En vista de resultados preliminares obtenidos a partir de un pequeño estudio sonda , se ha creido conveniente ampliar el estudio a otra fracción lipídica de interés como son los fosfolípidos. Para ello se ha realizado un estudio prospectivo con una duración de tres años y que ha permitido la inclusión de 34 pacientes diabéticos no insulino-dependientes y 26 pacientes controles en los que no solamente se han determinado fosfolípidos séricos, sino también el resto de los parámetros que componen el lipidograma. Los resultados obtenidos se presentan en el apartado número 2.

3.- Estudio de las apolipoproteínas

En base a los objetivos del estudio e igualmente mediante un estudio prospectivo realizado durante un período de 3 años se han estudiado en un grupo de pacientes diabéticos (n=42) y controles (n=34) los niveles de apolipoproteínas A y B. Junto con los niveles de dichas apolipoproteínas se han estudiando también el resto de los componentes del perfil lipídico de los sujetos (colesterol total, triglicéridos, HDL-Colesterol y LDL-Colesterol). Los resultados obtenidos se presentan en el apartado 3.

4.- Influencia del tratamiento insulínico

Para conocer la influencia que podría tener el tratamiento insulínico sobre el nivel de los lípidos plasmáticos y

apolipoproteínas A y B en pacientes de edad afectos de Diabetes Mellitus no insulin dependiente ingresados en el hospital por enfermedad intercurrente, se ha estudiado un grupo de pacientes en los que de forma prospectiva se han practicado dos extracciones de sangre, una en el momento del ingreso hospitalario, cuando el paciente se encontraba descompensado desde el punto de vista hidrocarbonado, y otra cuando se compensó tras tratamiento insulínico como ya se ha indicado en el capítulo de material y métodos. Los resultados del perfil lipídico y niveles de apolipoproteínas que se hallaron en estos pacientes así como los niveles de apolipoproteinas se presentan en el apartado nº 5.

5.- Estudio de las correlacciones entre fracciones lipídicas.

Las correlaciones existentes entre los distintos parámetros del perfil lipídico, mediante análisis de regresión lineal, se presentan en el apartado número 5.

6.- Influencia del factor sexo

La influencia del factor sexo en esos mismos parámetros lipídicos y apolipoproteinicos así como su posible modificación con el tratamiento insulínico se presenta en el apartado nº 6.

1.- ESTUDIO DEL LIPIDOGRAMA BASE

En el presente apartado se estudian las diferentes fracciones lipídicas en un grupo de 105 pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo II, los cuales eran subsidiarios de tratamiento insulínico y que además presentaban un proceso intercurrente, que en gran medida había propiciado un inadecuado control metabólico de la diabetes, comparándose con los resultados obtenidos a partir de otro grupo formado por 47 pacientes con enfermedad asociada similar a la del grupo anterior pero que no padecían alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, según los criterios diagnósticos utilizados.

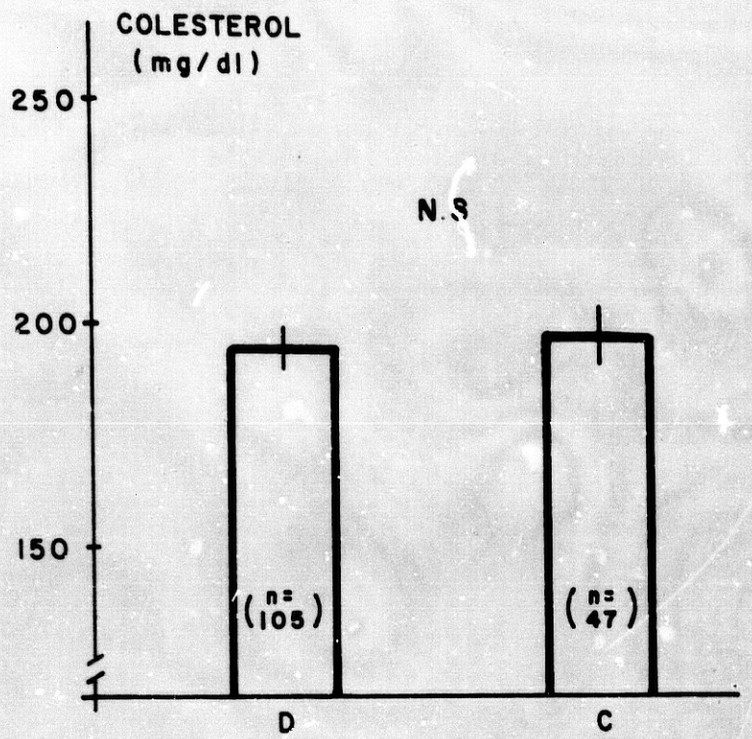
En la figura nº 1 se presentan los niveles de colesterol y triglicéridos en ambos grupos de pacientes, observándose que no existen diferencias significativas en los niveles de colesterol entre los pacientes diabéticos y controles (195 ± 5 vs 199 ± 6 mg/dl). Por el contrario los pacientes diabéticos sí presentan unos niveles de triglicéridos significativamente más altos que los enfermos control (141 ± 7 vs 104 ± 4 mg/dl) P<0,0025), si bien en el primer grupo no cabe hablar propiamente de la existencia de hipertrigliceridemia, ya que, como se observa, dichos niveles son inferiores a 150 mg/dl. La distribución del colesterol circulante en las dos fracciones lipoproteicas que principalmente lo transportan en circulación, se presentan en la figura nº 2, apreciándose como, si bien no existen diferencias significativas en los niveles de LDL-colesterol (126 ± 4 vs 128 ± 5 mg/dl), los niveles de HDL-colesterol sí son importante y significativamente (P<0,005) más bajos en los pacientes diabéticos que en los enfermos controles

de patología similar, encontrándo unos niveles para dicha fracción lipoprotéica de (41 ± 1 vs 49 ± 2 mg/dl), respectivamente.

Por lo que respecta al cociente entre LDL-colesterol y HDL-colesterol (Figura 3), no hemos encontrado diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes aunque se encuentra algo más elevados en el grupo de pacientes diabéticos que en el de controles (3,6 ± 0,2 vs 3 ± 0,3).

La glucemia como era de esperar, se encuentra mucho más elevada en el grupo de pacientes diabéticos con respecto al grupo control y esto lógicamente de manera altamente significativa (246 ± 11 vs 103 ± 2 mg/dl)/.

Figura nº 1: Media (± E.E.M.) de los niveles de Colesterol (parte superior) y Triglicéridos (parte inferior) medidos en pacientes diabéticos (D) y controles(C). El número de pacientes estudiados en cada grupo se presenta entre paréntesis.


COLESTEROL
(mg/dl)
250
200
150
N.S
(n= 105)
(n= 47)
D
C

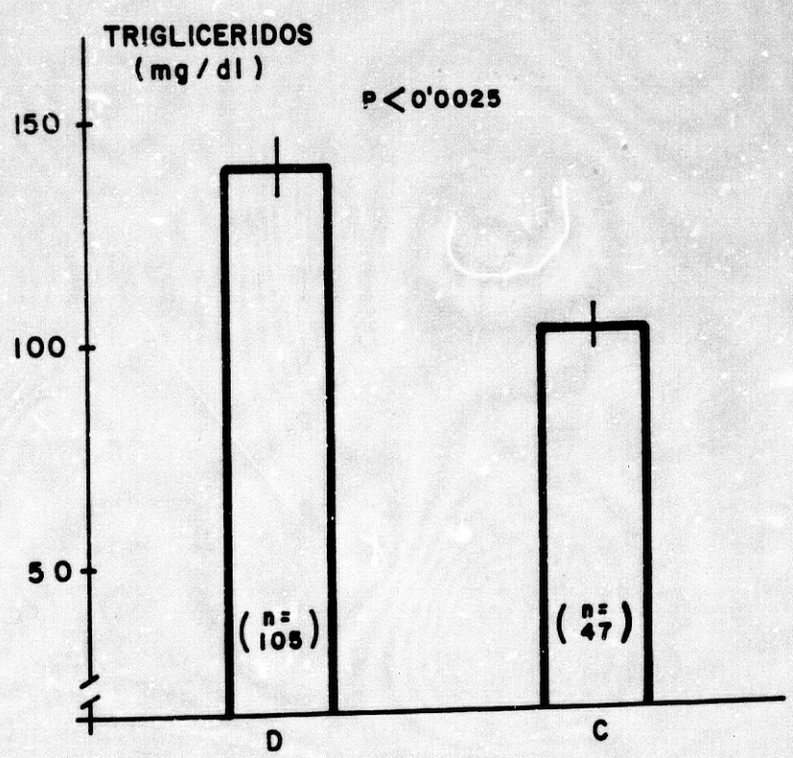
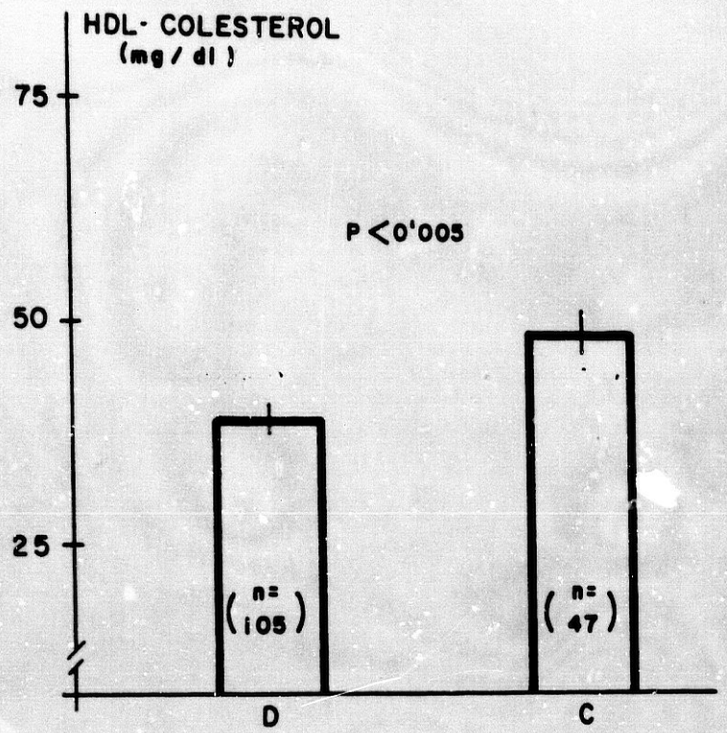

TRIGLICERIDOS
(mg/dl)
P<0'0025
150
100
50
(n= 105)
(n= 47)
D
C

FIGURA I

Figura nº 2: Media (± E.E.M.) de los niveles de HDL-Colesterol (parte superior) y LDL-Colesterol (parte inferior) medidos en pacientes diabéticos (D) y controles (C). El número de pacientes estudiados en cada grupo se presenta entre paréntesis


HDL- COLESTEROL
(mg / dl)
75
50
25
P <0'005
(n= 105)
(n= 47)
D
C

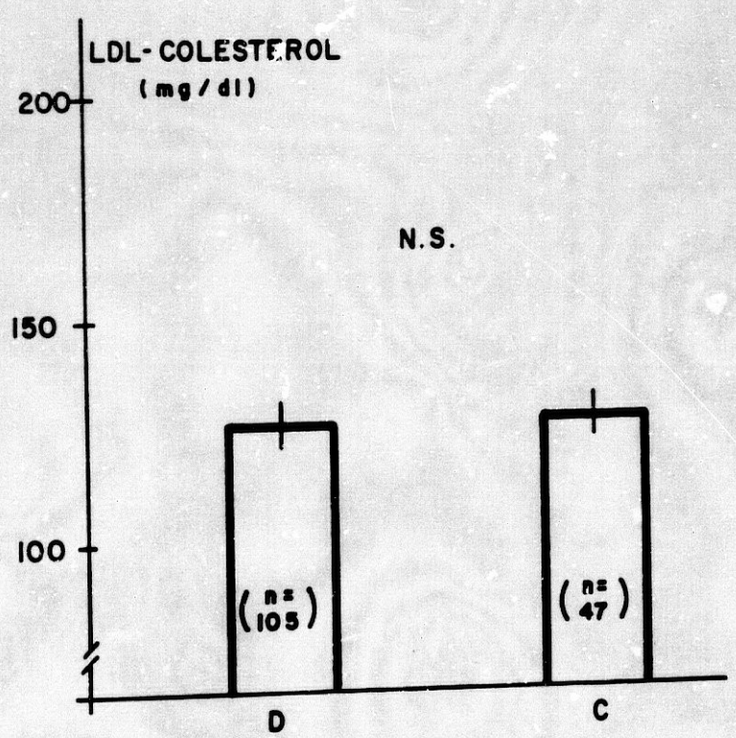
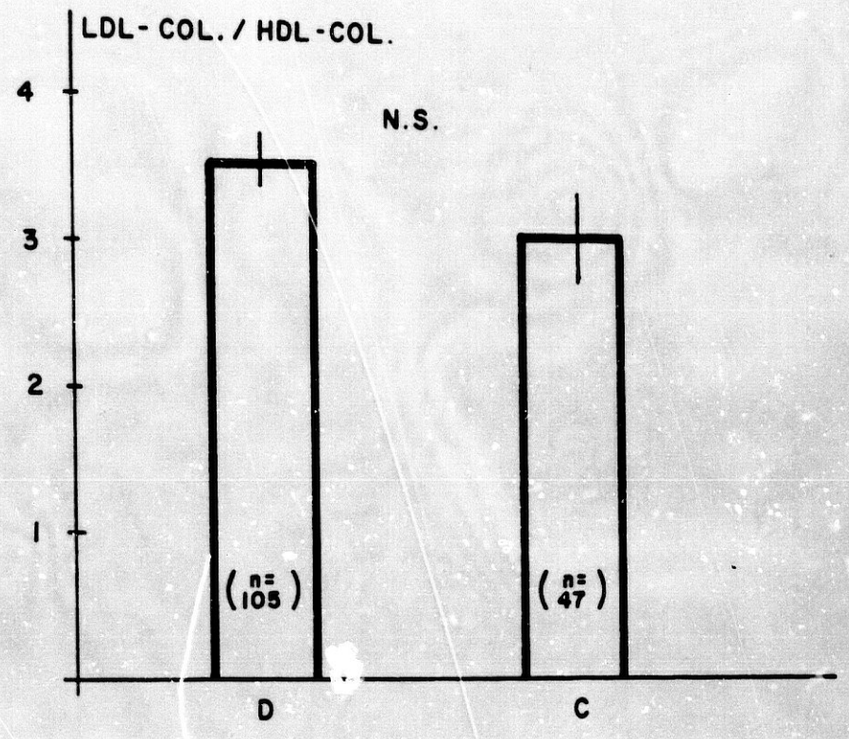

LDL- COLESTEROL
(mg / dl)
200
150
100
N.S.
(n= 105)
(n= 47)
D
C

FIGURA 2

Figura nº 3: Media (± E.E.M) de los cocientes individuales entre los niveles de LDL-Colesterol y HDL-Colesterol, obtenidos en pacientes diabéticos (D) y controles (C). En la parte inferior de la figura se presentan tambien los niveles medios de glucemia encontrados en ambos grupos de sujetos.


LDL- COL. / HDL-COL.
4
3
2
1
N.S.
(n= 105)
(n= 47)
D
C

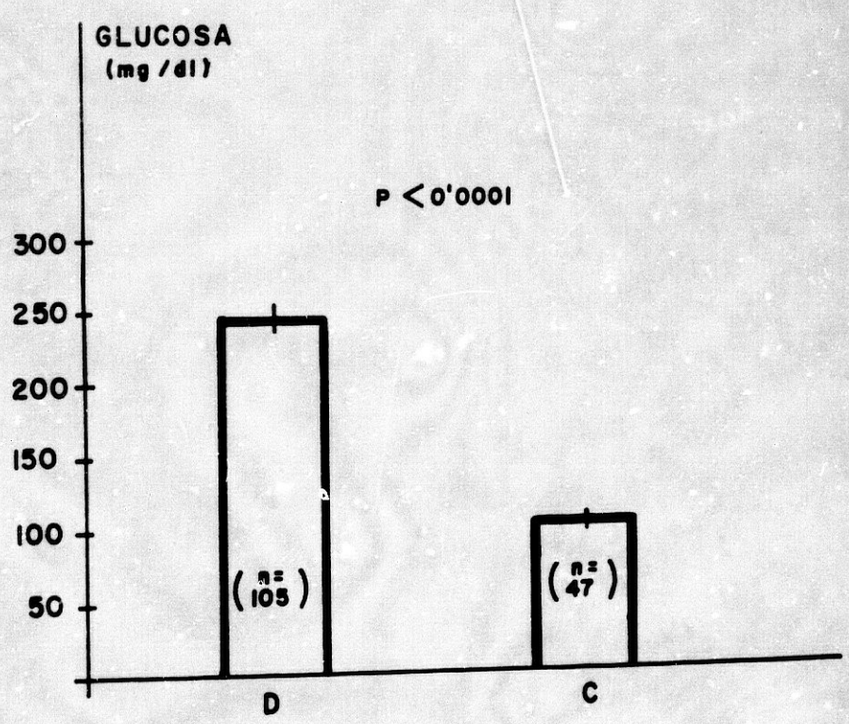

GLUCOSA
(mg /dl)
P < 0'0001
300
250
200
150
100
50
(n= 105)
(n= 47)
D
C

FIGURA 3

2.- ESTUDIO DE LOS FOSFOLIPIDOS SERICOS

El nivel de fosfolípidos séricos se ha estudiado en 34 pacientes diabéticos y 26 enfermos controles (Figura 4), no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos de sujetos (219 ± 10 vs 219 ± 8 mg/dl).

El resto de los parámetros lipídicos evaluados en estos pacientes (figura núm. 5) se comportó de forma similar a como lo hacía en el total de pacientes estudiados en el anterior grupo, es decir, no se aprecian diferencias significativas en los niveles de colesterol total y LDL-colesterol. El nivel de triglicéridos es más alto en el grupo de pacientes diabéticos que en el grupo control ($P<0,05$), y el HDL-colesterol, aunque sigue siendo superior en el grupo control que en el grupo de enfermos diabéticos,la diferencia no llega a alcanzar la significación estadística, si bien hay que tener presente el diferente número de sujetos en ambos casos. Todo lo anteriormente expuesto queda reflejado en la figura nº 5. La glucemia de uno y otro grupo presenta niveles superponibles a lo anteriormente descrito.

Figura nº 4: Niveles medios (± E.E.M.) de Fosfolípidos séricos en pacientes Diabéticos (D) y Controles (C).

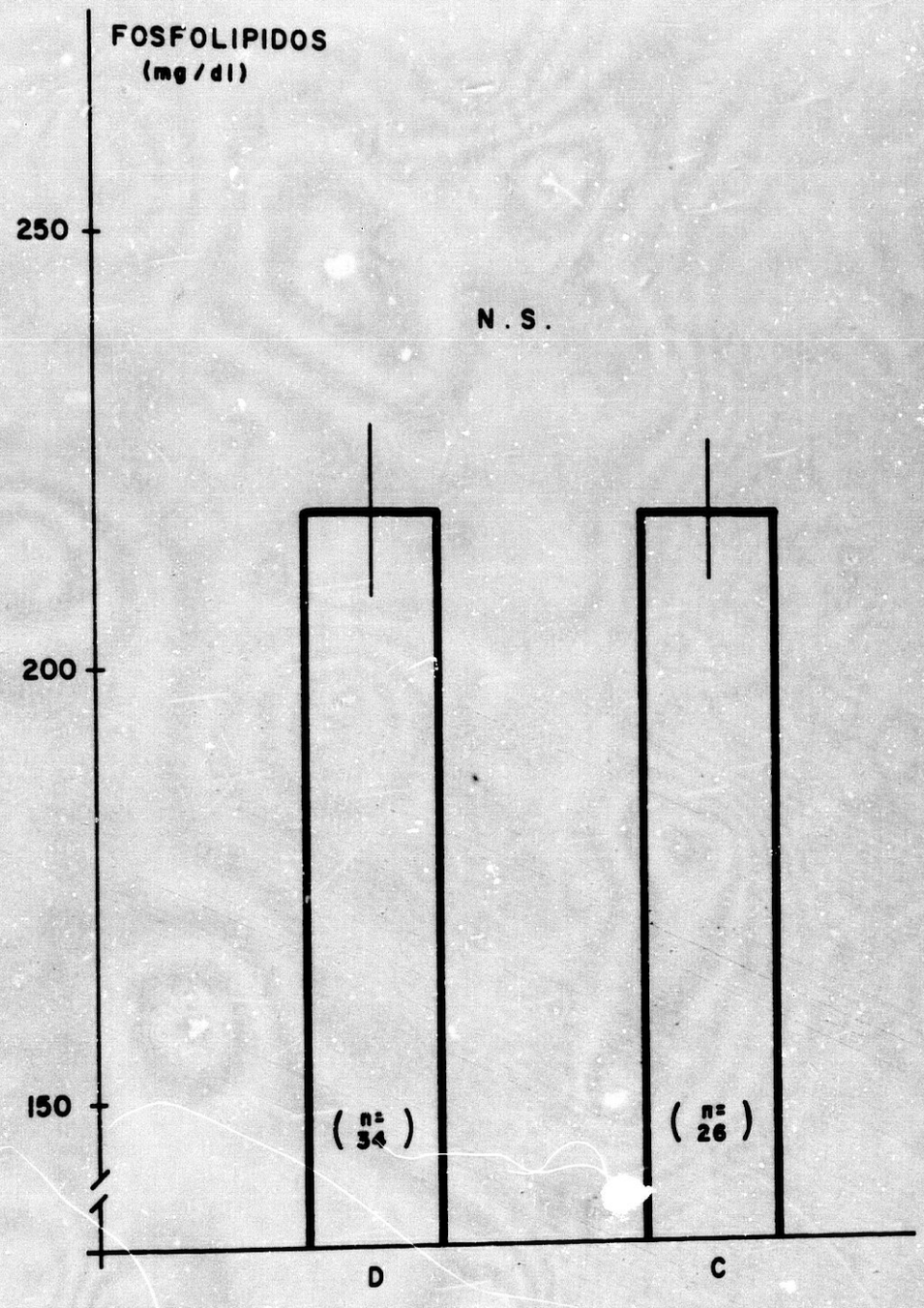
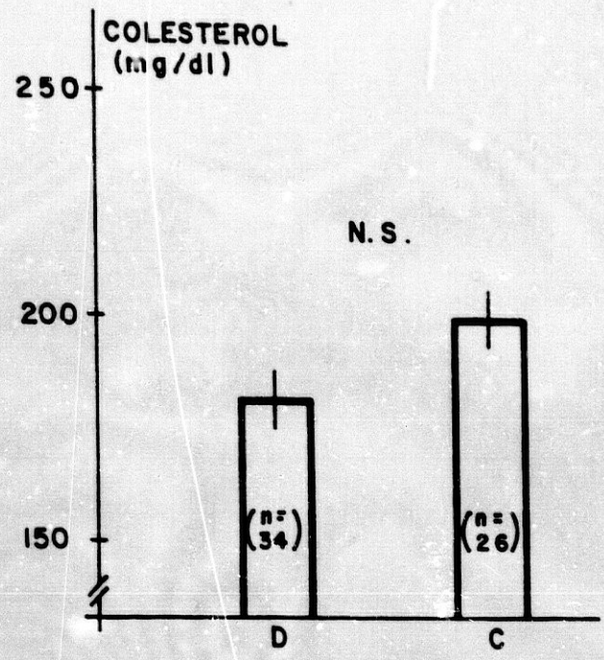
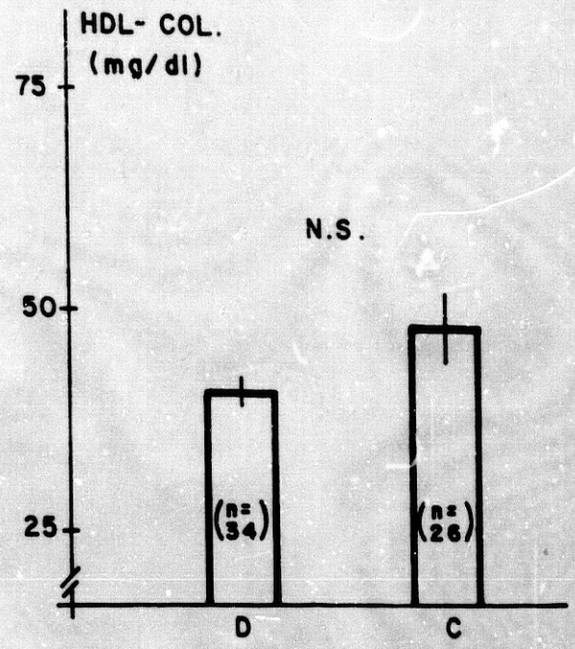
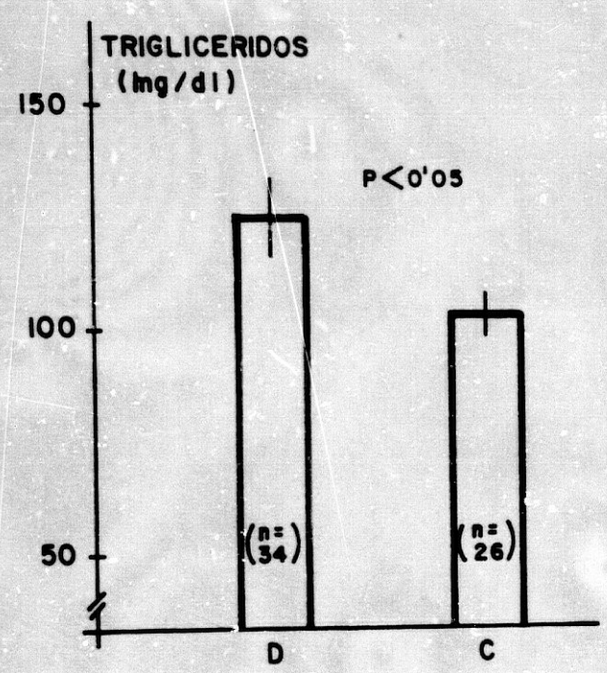


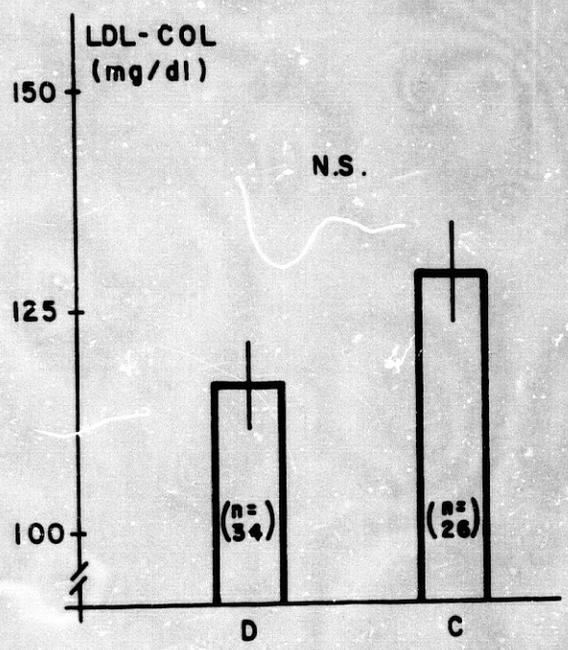
FIGURA 4

Figura nº 5: Niveles medios (± E.E.M.) de Colesterol, Triglicéridos, HDL-colesterol y LDL-Colesterol. En la parte inferior izquierda se presenta el cociente (± E. E. M.) entre los niveles de LDL-colesterol y HDL-colesterol.


COLESTEROL
(mg/dl)
250
200
150
N.S.
(n=34)
(n=26)
D
C


HDL- COL.
(mg/dl)
75
50
25
N.S.
(n=34)
(n=26)
D
C


TRIGLICERIDOS
(mg/dl)
150
100
50
P<0'05
(n=34)
(n=26)
D
C


LDL- COL
(mg/dl)
150
125
100
N.S.
(n=34)
(n=26)
D
C

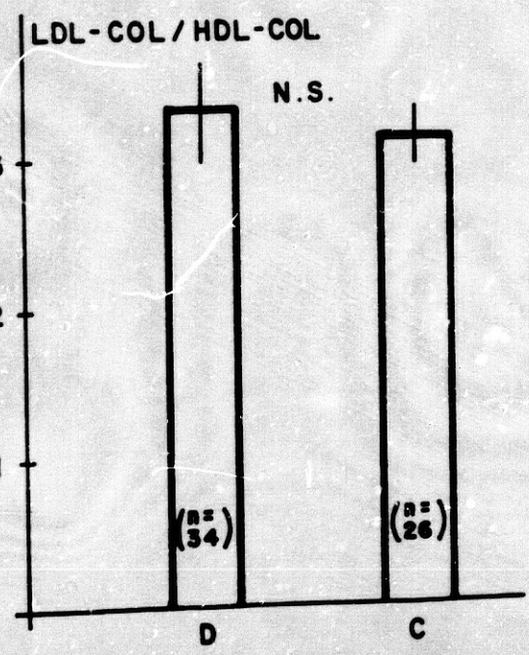

LDL-COL / HDL-COL
3
2
1
N.S.
(n=34)
(n=26)
D
C

FIGURA 5

3.- ESTUDIO DE LAS APOLIPOPROTEINAS A Y B

Como se ha indicado anteriormente, los niveles de apolipoproteinas A y B se han evaluado de forma prospectiva en un grupo de enfermos integrado por 42 diabéticos no insulinodependientes y 34 controles. Los resultados obtenidos con respecto a la medición de apolipoprotéina A se encuentran expuestos gráficamente en la figura nº 6, donde se puede observar como dichos niveles se encuentran significativamente descendidos en el grupo de pacientes diabéticos añosos con respecto a los controles (166 $\pm$ 10 vs 200 $\pm$ 9 mg/dl) ($P<0,01$) .

Por lo que respecta a los niveles de apolipoprotéina B que se representan en la figura 7, se observa, asímismo, que dichos niveles son significativamente ($P<0,025$) más bajos en los pacientes diabéticos que en controles (109 $\pm$ 7 vs 129 $\pm$ 5 mg/dl).

En cuanto al cociente entre la apolipoprotéina B y la apolipoprotéina A (Figura núm.8) no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes (0,73 $\pm$ 0,05 vs 0,67 $\pm$ 0,03 mg/dl).

El resto de los parámetros lipídicos estudiados en estos pacientes y que integran el lipidograma base, se comportan de manera similar que el primer grupo más numeroso de pacientes, es decir, no hay diferencias significativas en los

niveles de colesterol, LDL-Colesterol y cociente entre LDL-Colesterol y HDL-Colesterol, mientras que los triglicéridos son significativamente más elevados en los pacientes diabéticos que en el grupo control ($P<0,005$). Los niveles de HDL-Colesterol se encuentran significativamente más bajos en el grupo de pacientes diabéticos ($P<0,005$) quedando todo ello expuesto en la figura nº 9. Los niveles de glucemia en el grupo de pacientes diabéticos y controles eran respectivamente 272 $\pm$ 17 y 104 $\pm$ 14 mg/dl ($P<0,0001$).

Figura nº 6: Niveles medios (± E.E.M.) de Apolipoproteina A en suero procedente de pacientes Diabéticos (D) y Controles (C)

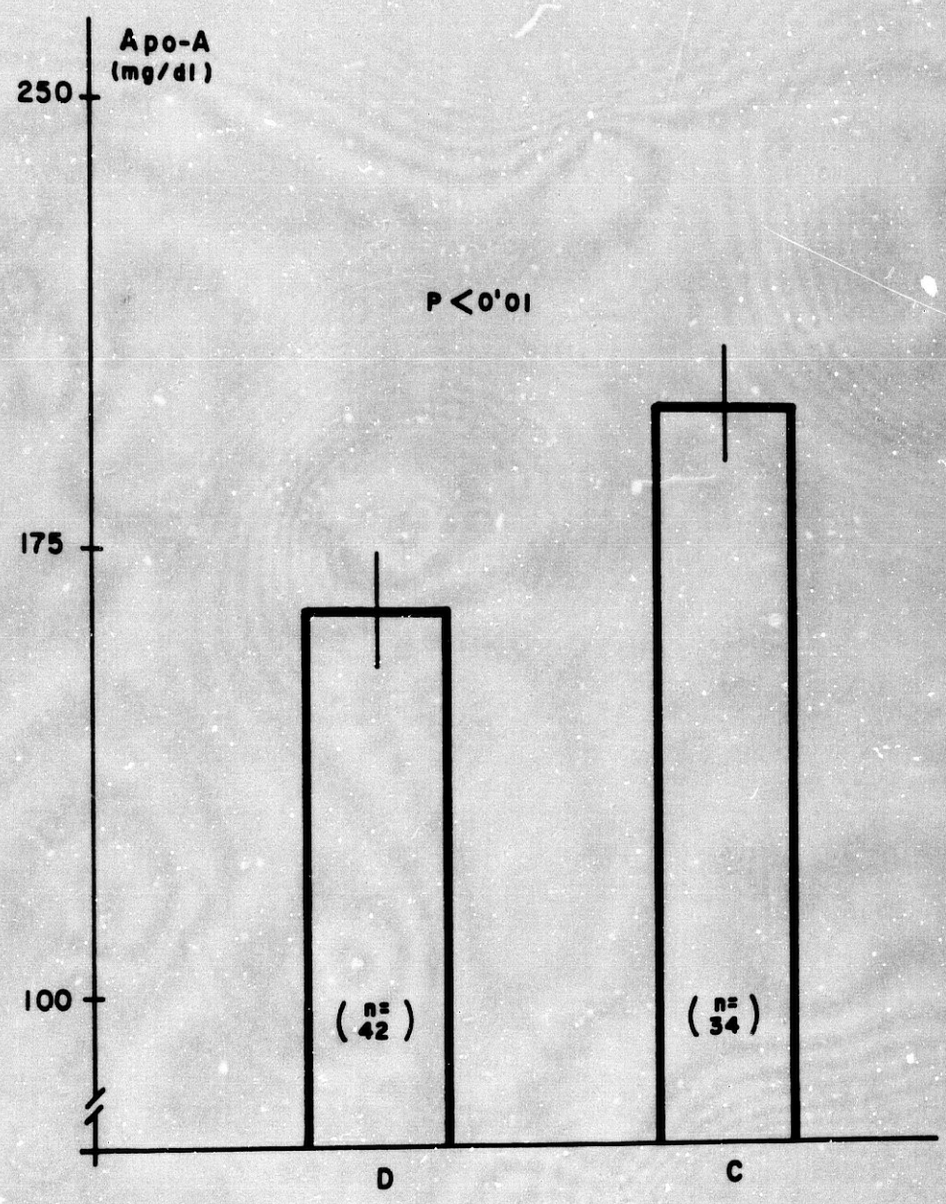


FIGURA 6

Figura nº 7: Niveles medios (± E.E.M.) de Apolipoproteina B en suero procedente de pacientes Diabéticos (D) y Controles (C).

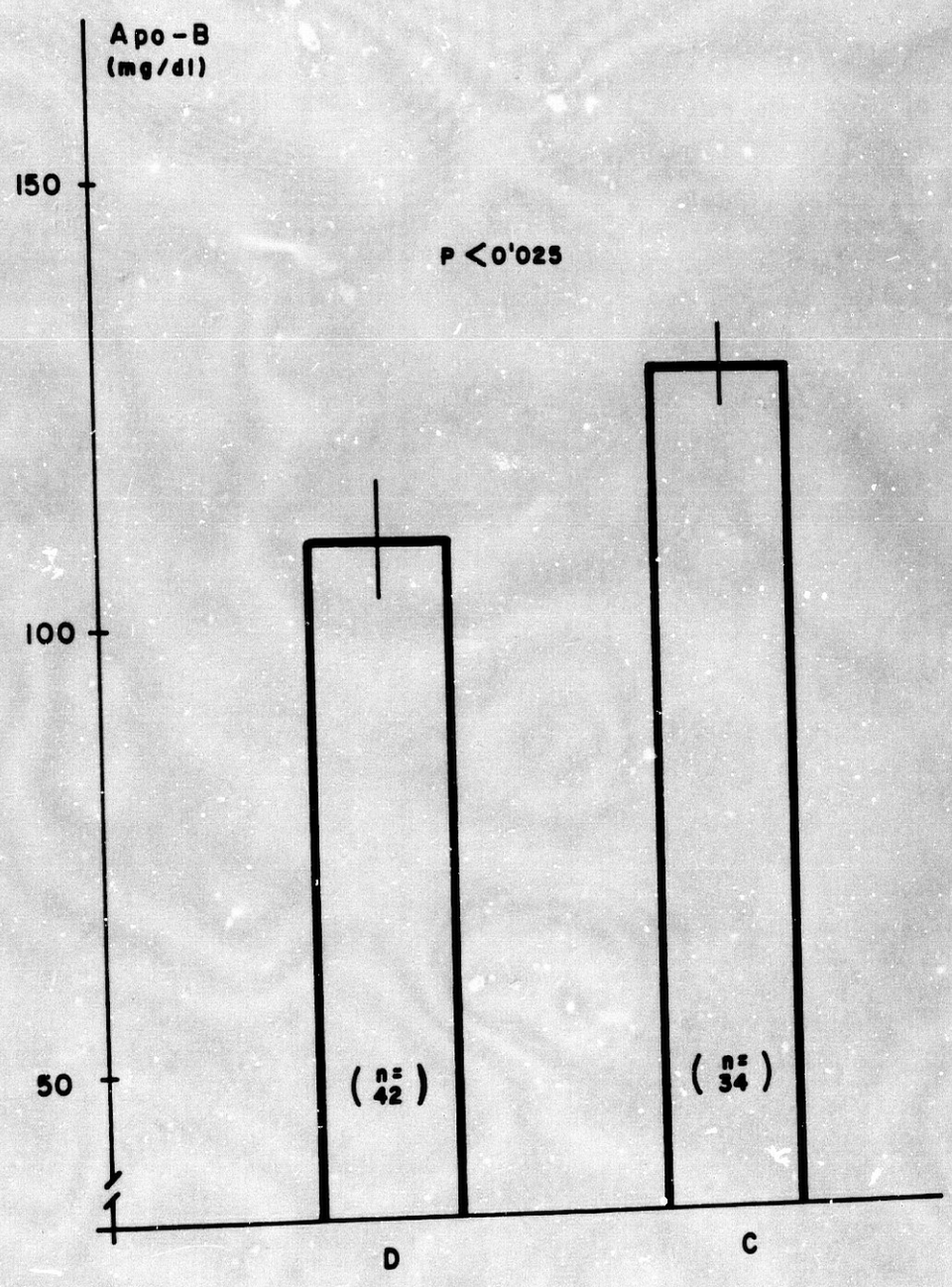


FIGURA 7

Figura nº 8: Cociente (± E.E.M.) entre los niveles de Apolipoproteína B y Apolipoproteina A, en pacientes diabéticos (D) y controles (C).

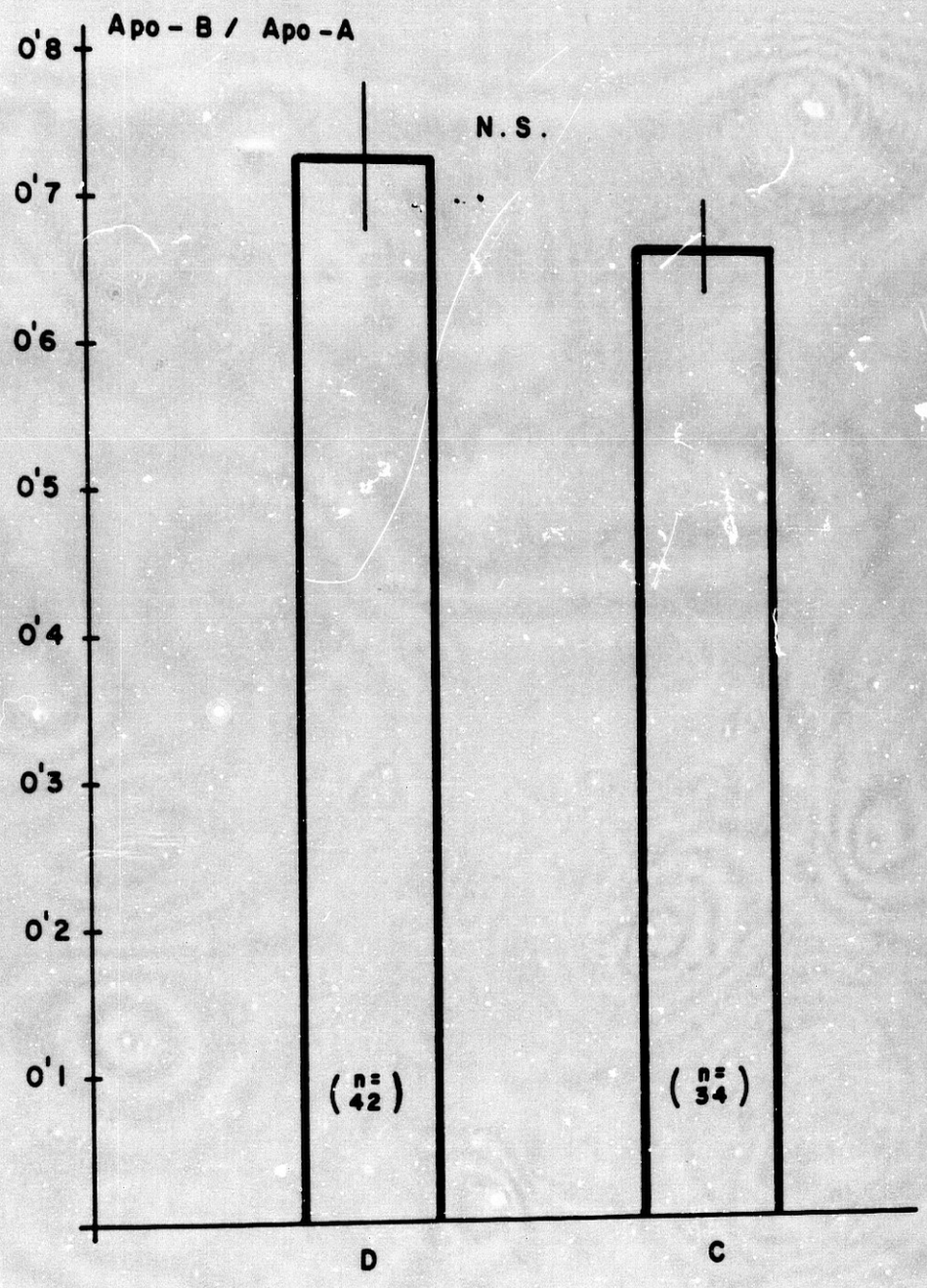
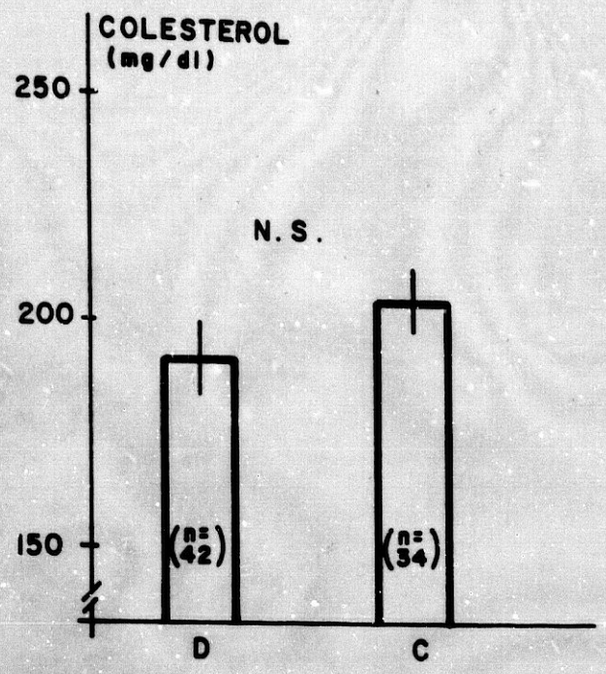
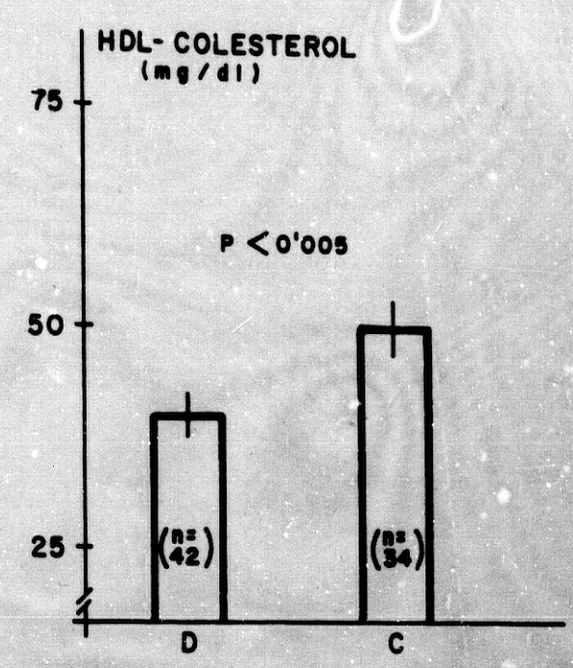
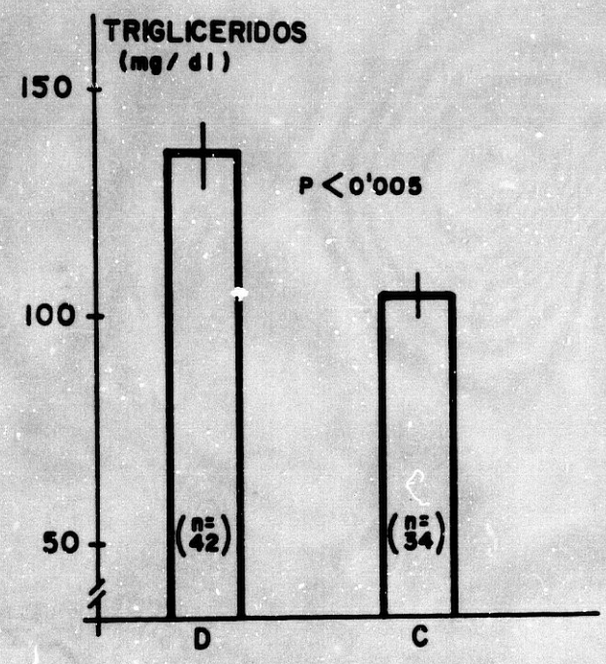


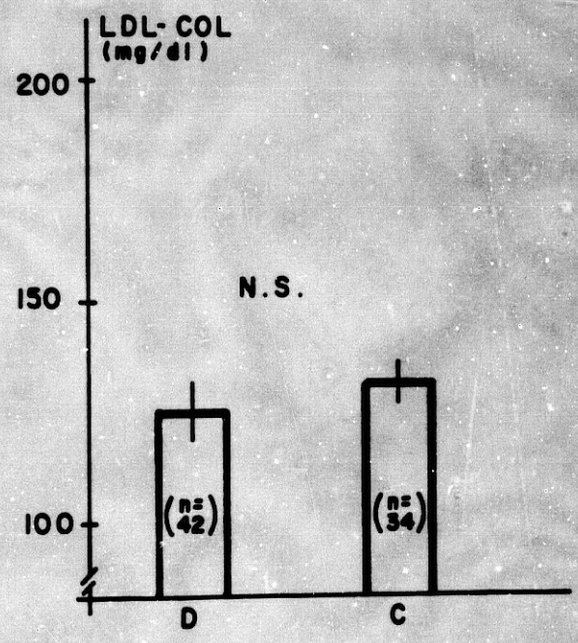
FIGURA 8

Figura nº 9: Niveles medios (± E.E.M.) de Colesterol, Triglicéridos, HDL-Colesterol y LDL-Colesterol, en pacientes diabéticos (D) y controles (C). En la parte inferior izquierda se presenta el cociente (± E.E.M) entre los niveles de LDL-Colesterol y HDL-Colesterol, en ambos grupos de sujetos.


COLESTEROL
(mg/dl)
250
200
150
N.S.
(n=42)
(n=34)
D
C


HDL- COLESTEROL
(mg/dl)
75
50
25
P < 0'005
(n=42)
(n=34)
D
C


TRIGLICERIDOS
(mg/dl)
150
100
50
P < 0'005
(n=42)
(n=34)
D
C


LDL- COL
(mg/dl)
200
150
100
N.S.
(n=42)
(n=34)
D
C

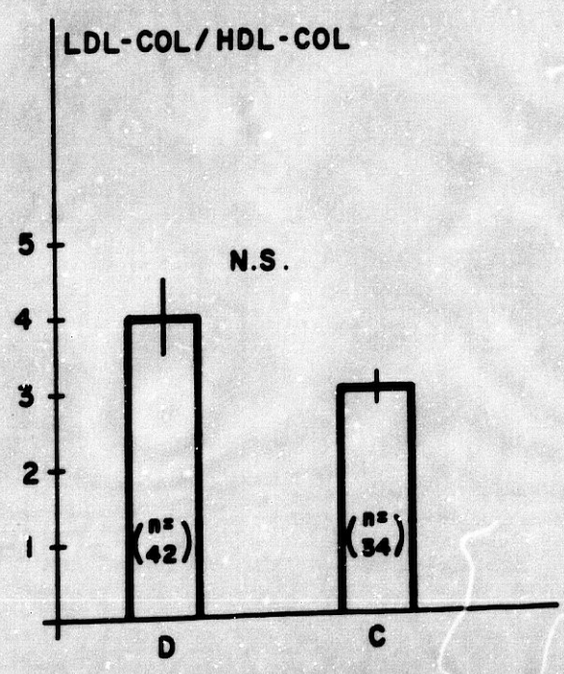

LDL-COL/HDL-COL
5
4
3
2
1
N.S.
(n=42)
(n=34)
D
C

FIGURA 9

4.- INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO INSULINICO

4.1.- Estudio evolutivo del lipidograma base

Como se vió en el capítulo de material y métodos del presente trabajo, para el estudio de la influencia del tratamiento insulínico sobre los diferentes parámetros lipídicos, se ha estudiado un grupo de enfermos hospitalizados en Medicina Interna B entre Octubre de 1985 y Junio de 1988, y que estaban diagnosticados de Diabetes Mellitus tipo II., además de otras enfermedades que habían motivado su ingreso. Los resultados obtenidos se compararon con un grupo de enfermos que padecían el mismo o similar proceso intercurrente que en los enfermos diabéticos, pero sin alteración en el metabolismo hidrocarbonado. Actuando de esta manera, se han estudiado 51 pacientes afectos de Diabetes Mellitus y 29 controles, a los cuales se les practicaron dos extracciones de sangre: la primera al ingreso hospitalario cuando los pacientes diagnosticados de Diabetes Mellitus se encontraban descompensados desde el punto de vista hidrocarbonado y la segunda en el momento del alta, cuando el grado de compensación metabólica había experimentado una neta mejoría, gracias al tratamiento insulínico. Con la misma secuencia se efectuaron también las extracciones sanguíneas en el grupo de pacientes control, es decir, en el momento de su ingreso hospitalario y justo antes del alta. Los días transcurridos entre las dos fechas fueron similares en ambos grupos (20 $\pm$ 11 vs 14 $\pm$ 9 días)

Los resultados obtenidos han sido los siguientes:

Por lo que respecta al colesterol (Figura nº 10) en los pacientes diabéticos se aprecia una elevación estadísticamente significativa ($P<0,001$) de sus niveles tras tratamiento insulínico, si bien estos niveles son similares a los valores que se podrían considerar como normales o los que se encuentran en una población de referencia. En el grupo control, aunque también se observa un cierto aumento de dichos niveles, ese aumento no alcanza significación estadística.

Los triglicéridos, en el grupo de pacientes diabéticos, aunque aumentan, no lo hacen de manera significativa. Por el contrario sí se produce un aumento significativo ($P<0,025$) en el grupo de pacientes control (Figura nº 10). En cualquier caso los niveles de triglicéridos son siempre más altos en los sujetos diabéticos que en los controles (Figura nº 10).

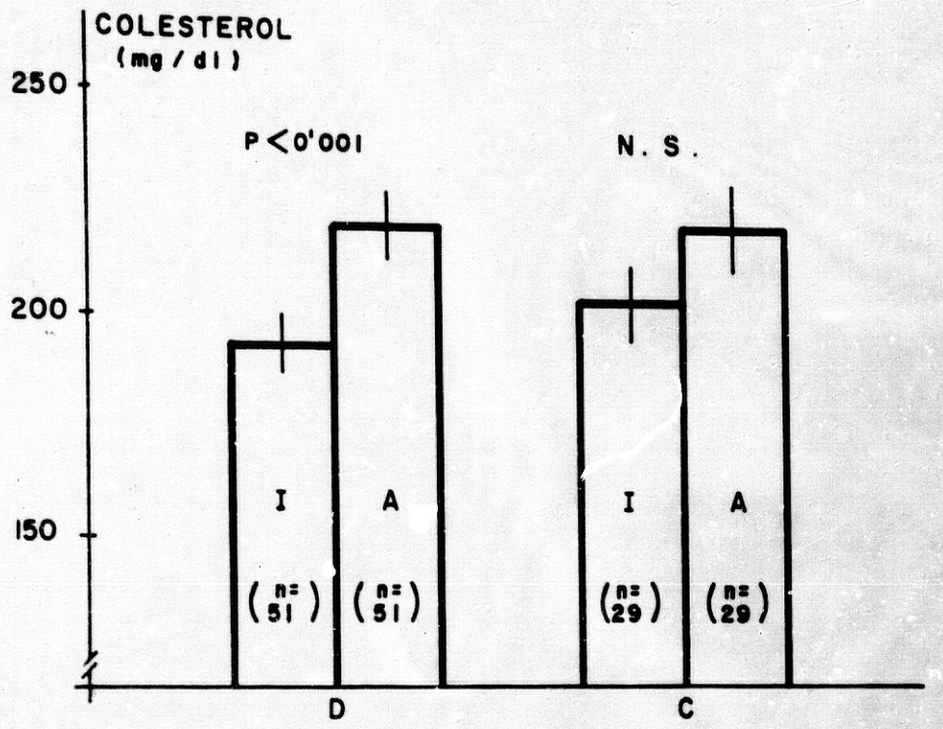
Los niveles de HDL-colesterol (Figura 11) aumentan de manera significativa en el grupo de pacientes diabéticos ($P>0,0001$) tras el período de estancia hospitalaria, fenómeno que no se presenta en el grupo de enfermos control. Curiosamente, fijándose en la figura nº 11, se observa como en el grupo de pacientes diabéticos, como consecuencia del tratamiento insulínico, los valores de HDL-colesterol prácticamente se igualan a los que presenta el grupo control, no apreciándose en ese momento diferencias significativas entre ambos grupos de sujetos, mientras que previamente al comienzo del tratamiento insulínico sí existían diferencias significativas ($P<0,005$), presentando los pacientes diabéticos valores más bajos que los controles.

Los niveles de LDL-Colesterol aumentan en ambos grupos de sujetos de manera estadísticamente significativa tras el período de estancia hospitalaria, no apreciándose diferencias entre ambos grupos de sujetos, ni en los niveles previos ni en los posteriores al tratamiento.

En la figura nº 12 se observa que el índice aterogénico "LDL-Col/HDL-Col" en el grupo de pacientes diabéticos sufre un descenso estadísticamente significativo ($P<0,05$) tras el período de estancia hospitalaria y compensación hidrocarbonada, no apreciándose este mismo comportamiento en el grupo de pacientes controles en donde dicho cociente no se modifica durante su correspondiente estancia hospitalaria. El descenso en la relación LDL-Col/HDL-Col que se aprecia en los pacientes diabéticos, hace que se equipare dicho cociente con el que presentan los sujetos controles.

La glucosa, como era de esperar, desciende en el grupo de pacientes diabéticos hasta niveles de euglucemia siendo este descenso altamente significativo ($P<0,0001$). En el grupo de enfermos control, que no presentaban diabetes mellitus y por tanto tampoco recibieron tratamiento insulínico, no se produce modificación alguna en los niveles de glucemia (Figura nº 12).

Figura nº 10: Evolución de los niveles medios (± E.E.M.) de Colesterol (parte superior) y Triglicéridos (parte inferior) en pacientes diabéticos (D) y controles (C), al ingreso y al alta hospitalaria


COLESTEROL
(mg / dl)
250
200
150
P<0'001
N. S.
I
A
I
A
(n= 51)
(n= 51)
(n= 29)
(n= 29)
D
C

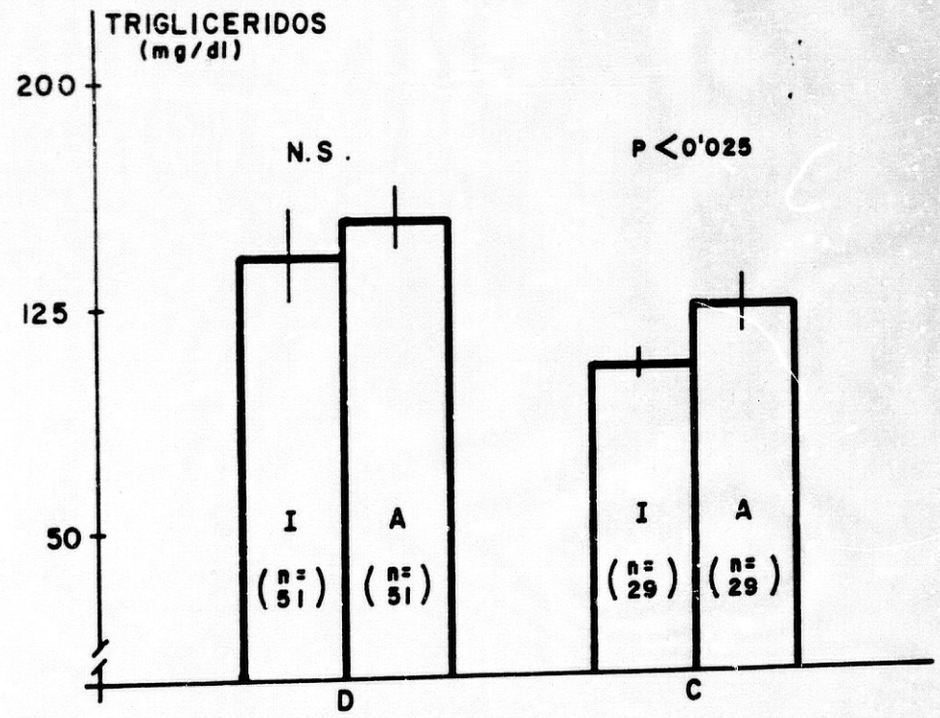
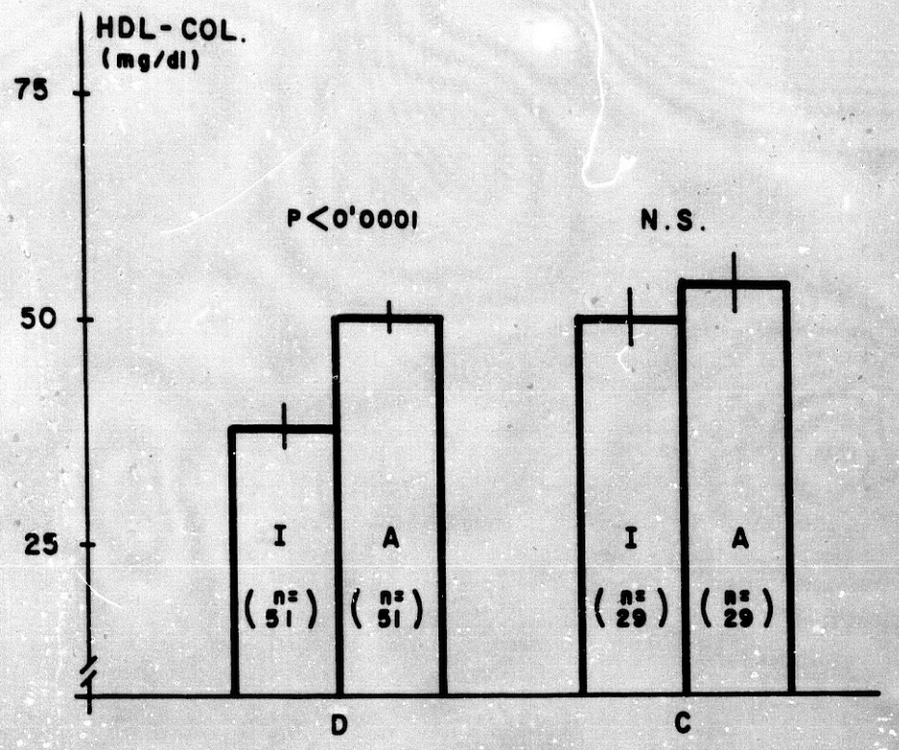

TRIGLICERIDOS
(mg/dl)
200
125
50
N.S.
P<0'025
I
A
I
A
(n= 51)
(n= 51)
(n= 29)
(n= 29)
D
C

FIGURA 10

Figura nº 11: Evolución de los niveles medios (± E.E.M.) de HDL -Colesterol (parte superior) y LDL-Colesterol (parte inferior) en pacientes diabéticos (D) y controles (C) al ingreso y al alta hospitalaria


HDL-COL.
(mg/dl)
75
50
25
P<0'0001
N.S.
I
A
(n=51)
(n=51)
I
A
(n=29)
(n=29)
D
C

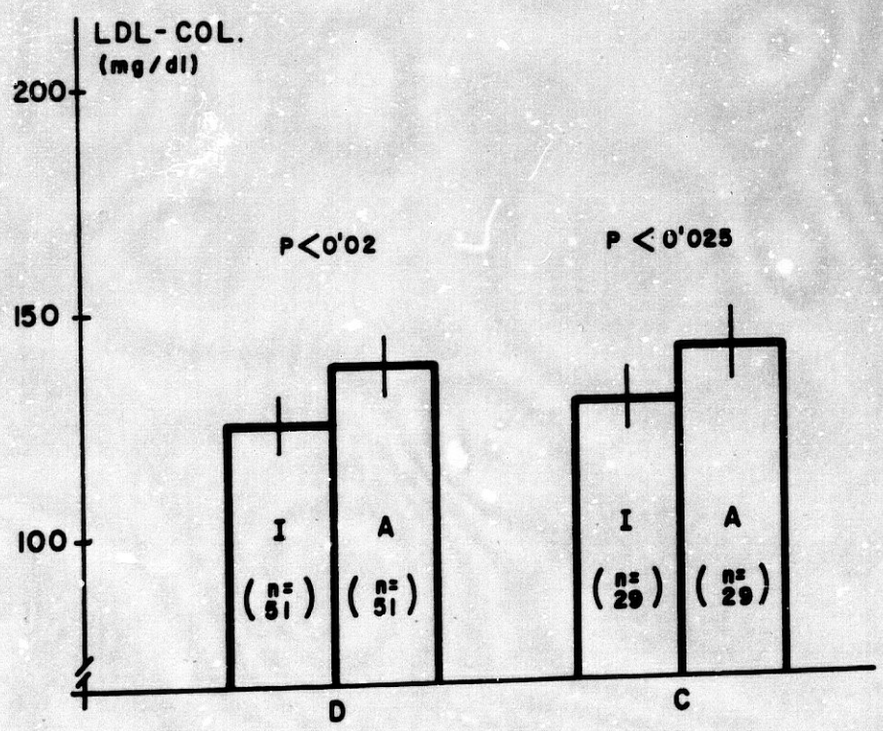
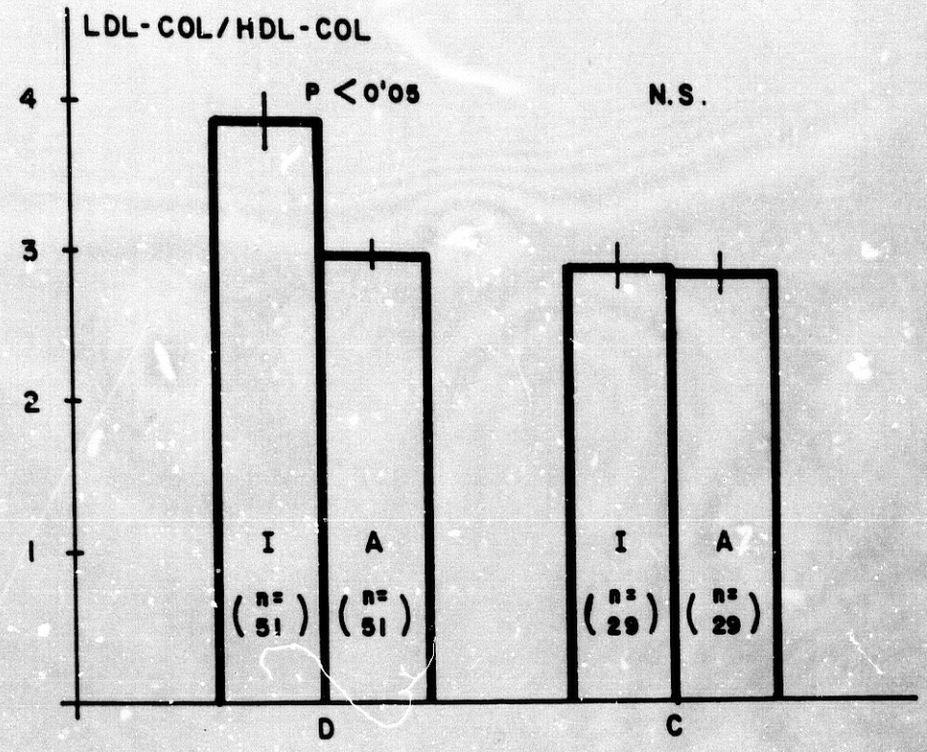

LDL-COL.
(mg/dl)
200
150
100
P<0'02
P<0'025
I
A
(n=51)
(n=51)
I
A
(n=29)
(n=29)
D
C

FIGURA II

Figura nº 12: Parte superior: Evolución de los cocientes entre los niveles séricos de LDL-Colesterol y HDL-Colesterol correspondientes a pacientes diabéticos (D) y controles (C) al ingreso y al alta hospitalaria.

Parte inferior: Evolución de los niveles de glucemia en pacientes diabéticos(D) y controles (C) al ingreso y al alta hospitalaria.

Los resultados se expresan como media ± E.E.M.


LDL-COL/HDL-COL
P < 0'05
N.S.
4
3
2
1
I
A
I
A
(n= 51)
(n= 51)
(n= 29)
(n= 29)
D
C

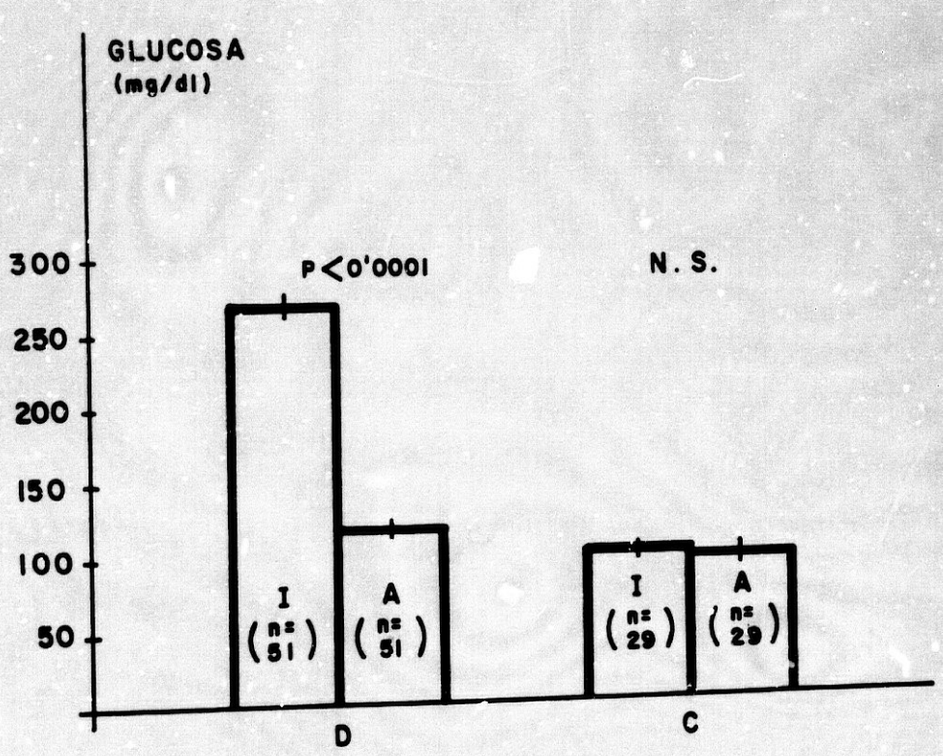

GLUCOSA
(mg/dl)
P < 0'0001
N. S.
300
250
200
150
100
50
I
A
I
A
(n= 51)
(n= 51)
(n= 29)
(n= 29)
D
C

FIGURA 12

4.2.- Estudio evolutivo de los fosfolípidos

La influencia del tratamiento insulínico en el comportamiento de los fosfolípidos séricos se ha estudiado en un grupo formado por 21 diabéticos y 15 controles no diabéticos observando, como se puede apreciar en la figura nº 13, que se produce un aumento de los niveles de fosfolípidos tras el período de compensación tanto en el grupo de pacientes diabéticos como controles siendo este incremento y en ambos grupos estadísticamente significativo (Figura núm.13).

El resto de los parámetros lipídicos (Figura 14) se comporta de manera similar a lo previamente descrito en el apartado anterior, aunque con algunas diferencias en cuanto a la significación estadística. Así el colesterol aumentó en ambos grupos de manera significativa, mientras que antes solo lo hacía en los diabéticos y no en los controles. Por el contrario, los triglicéridos, que sólo aumentaban de forma estadísticamente significativa en el grupo de pacientes controles, aumentan significativamente en ambos grupos; los niveles de HDL-Col y LDL-Col tienen un comportamiento similar al que previamente se describió en el estudio evolutivo del lipidograma base, es decir, el HDL-Col sólo aumenta de forma significativa en el grupo de pacientes diabéticos, mientras que el LDL-Col aumenta en ambos grupos de manera significativa. El cociente LDL-Col/HDL-Col no sufre variación en los sujetos controles mientras que en los enfermos diabéticos, aunque sí se produce

un cierto descenso, éste no llega a alcanzar la significación estadística. El descenso de la glucemia es en este grupo enteramente superponible al descenso que se observa en el apartado anterior.

Figura nº 13: Evolución de los niveles medios (± E.E.M.) de Fosfolípidos séricos en suero procedente de pacientes diabéticos (D) y controles (C), al ingreso y al alta hospitalaria.

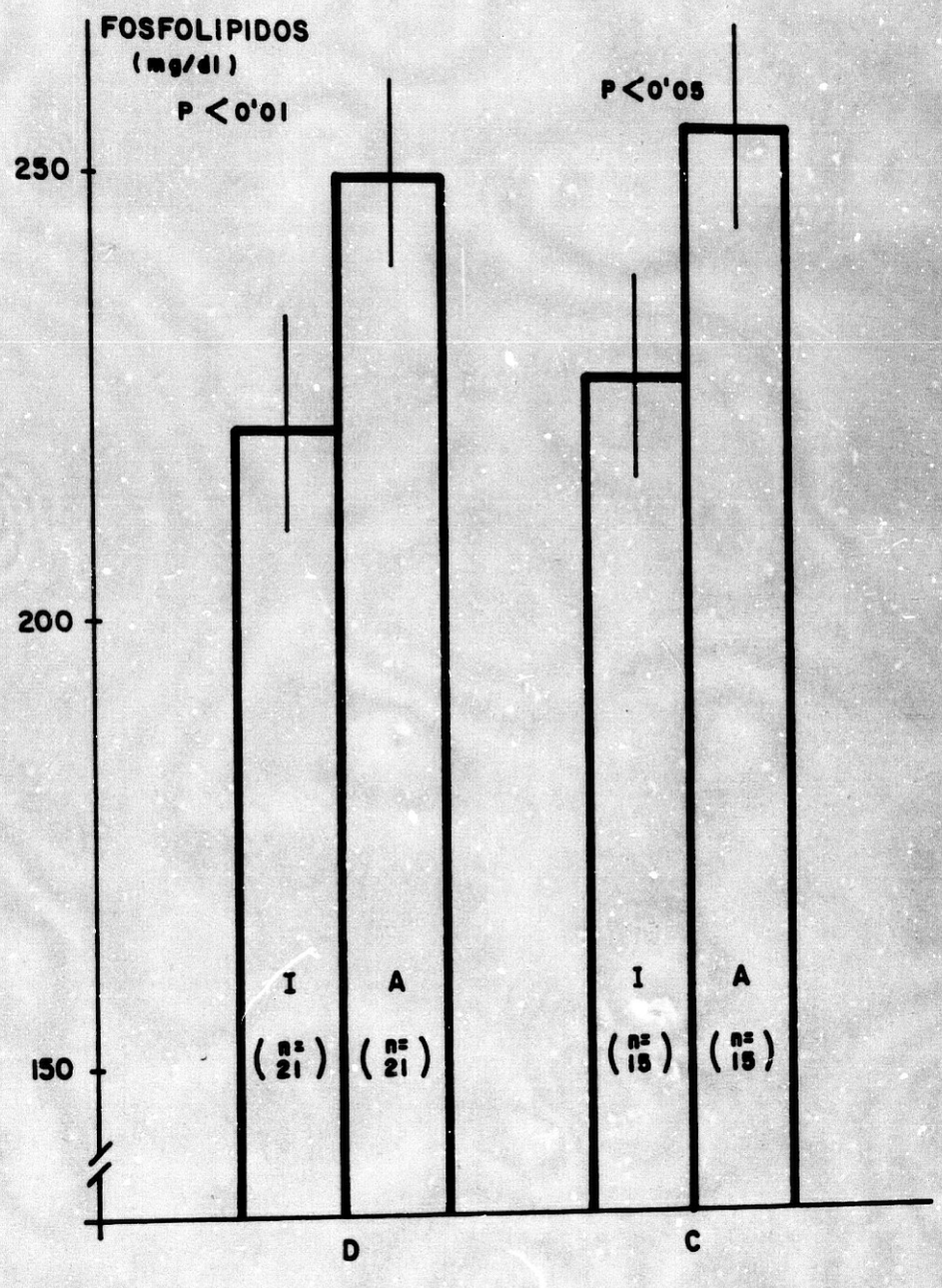

FOSFOLIPIDOS
(mg/dl)
P < 0'01
P < 0'05
250
200
150
I
A
I
A
(n= 21)
(n= 21)
(n= 15)
(n= 15)
D
C

FIGURA 13

Figura nº 14: Evolución de los niveles medios (± E.E.M.) de Colesterol, Triglicéridos, HDL-Colesterol y LDL-Colesterol en suero de pacientes Diabéticos (D) y Controles (C), al ingreso y al alta de la enfermedad que presentan. En la parte inferior izquierda se presenta la evolución de los cocientes entre los niveles de LDL-Colesterol y HDL-Colesterol.

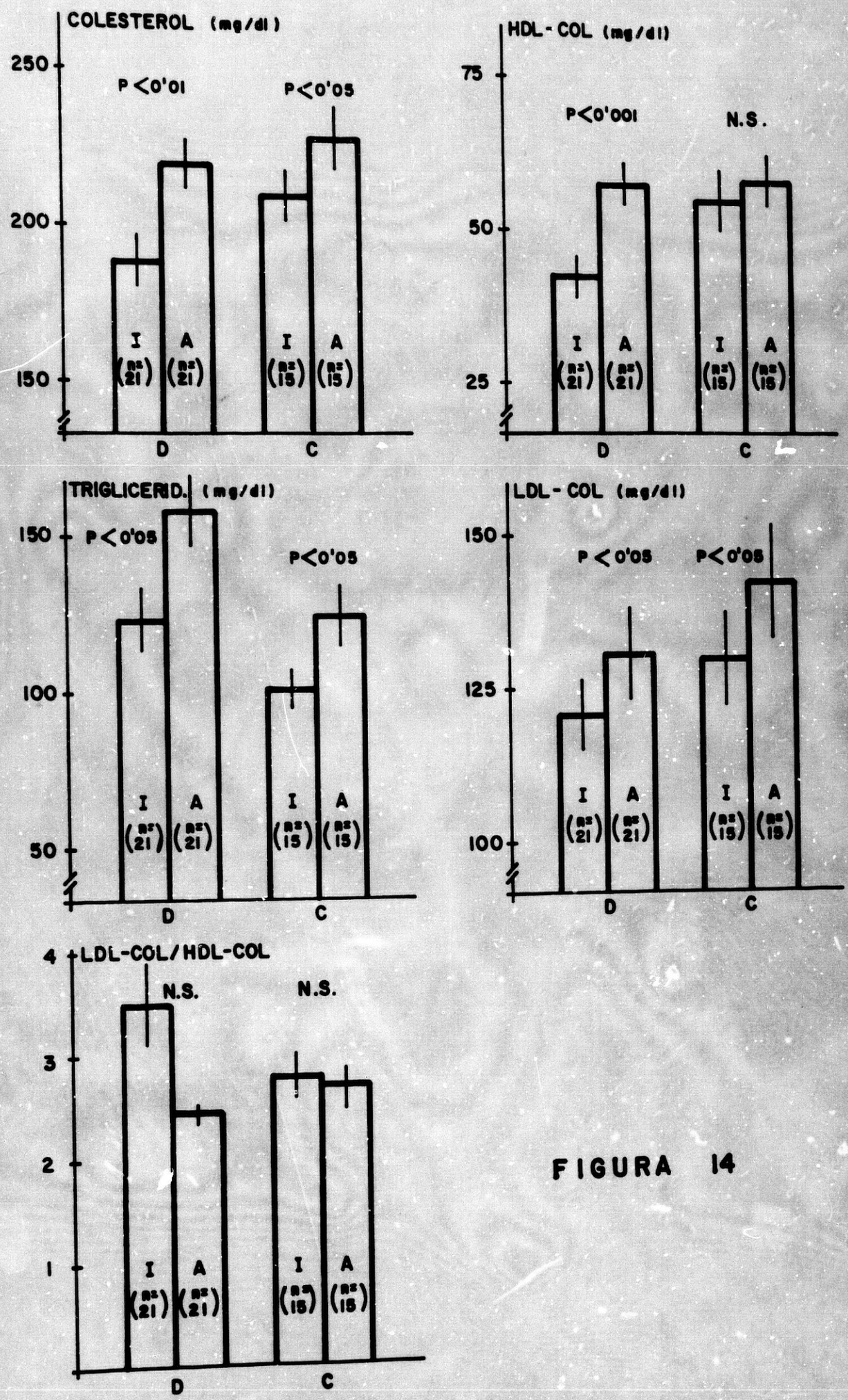

COLESTEROL (mg/dl)
250
200
150
P<0'01
P<0'05
I (n=21)
A (n=21)
I (n=15)
A (n=15)
D
C
HDL-COL (mg/dl)
75
50
25
P<0'001
N.S.
TRIGLICERID. (mg/dl)
150
100
50
P<0'05
P<0'05
LDL-COL (mg/dl)
150
125
100
P<0'05
P<0'05
LDL-COL/HDL-COL
4
3
2
1
N.S.
N.S.

FIGURA 14

4.3.- Estudio evolutivo de las apolipoproteinas

Procediendo de igual modo que en el apartado anterior, se ha estudiado el comportamiento de las apolipoproteinas en un grupo de pacientes formado por 29 diabéticos y 26 controles, obteniéndose los resultados que se representan gráficamente en las figuras 15, 16, 17 y 18. En la primera de ellas se puede observar como la apolipoprotéina A aumenta en ambos grupos de sujetos tras el período de estancia hospitalaria, y compensación de la diabetes o de la enfermedad objeto de ingreso hospitalario.

Por lo que respecta a la apolipoprotéina B (Figura nº 16), también se aprecia un ligero aumento en ambos grupos de pacientes, si bien éste aumento no llega a alcanzar la significación estadística en ninguno de los casos.

En la figura nº 17 se puede apreciar como el cociente entre Apo B/Apo A desciende ligeramente en ambos grupos, aunque las diferencias tampoco alcanzan en este caso la significación estadística.

El resto de los parámetros lipídicos se comportan de igual manera a como lo hacían en los apartados anteriores donde se estudiaba el comportamiento evolutivo del lipidograma base. En el grupo de pacientes diabéticos se mantienen valores significativamente más bajos de colesterol al ingreso que al alta, lo mismo ocurre en el grupo control aunque aquí de manera no significativa. Los triglicéridos, al igual que el colesterol aumentan sus valores tras el período de hospitalización, pero

ese aumento sólo se produce de manera significativa en el grupo control. El HDL-Colesterol aumenta de manera significativa en el grupo de pacientes diabéticos y apenas si se modifica en el grupo control. Por su parte el LDL-Colesterol aumenta en ambos grupos y de manera estadísticamente significativa. El cociente entre ambas lipoproteinas desciende de manera significativa en el grupo de pacientes diabéticos, mientras que en el grupo control practicamente no se modifica. Todo lo anteriormente expuesto queda reflejado en la figura 18 y dichos resultados son superponibles a los analizados en las figuras 10, 11 y 12. La glucemia aquí se comporta igual a lo anteriormente descrito.

Figura nº 15: Evolución de los niveles medios (± E.E.M) de Apolipoproteina A sérica en pacientes diabéticos (D) y controles(C) al ingreso y al alta hospitalaria.

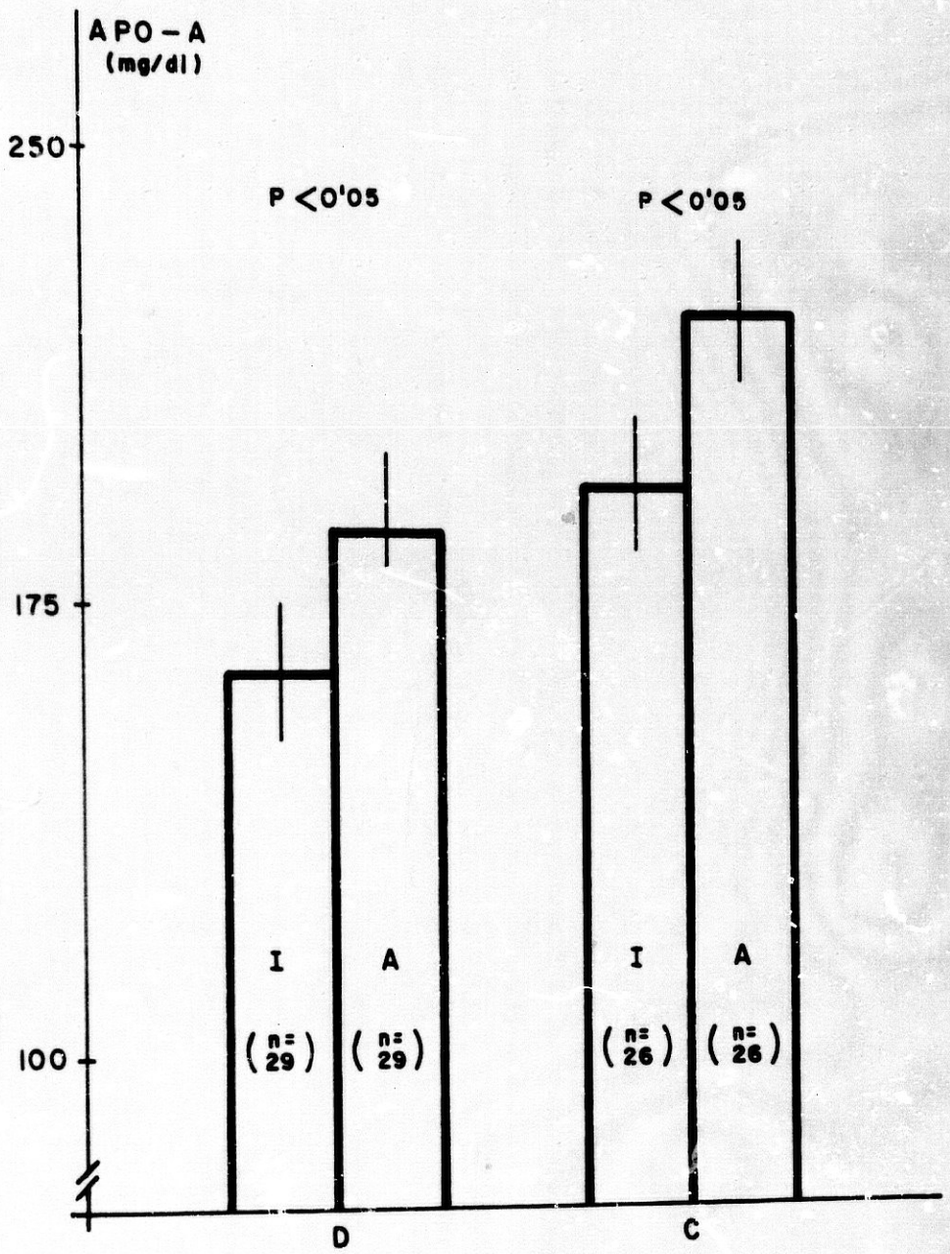


FIGURA 15

Figura nº 16: Evolución de los niveles medios (± E.E.M) de Apolipoproteinas B sérica en pacientes diabéticos (D) y controles (C) al ingreso y al alta hospitalaria.

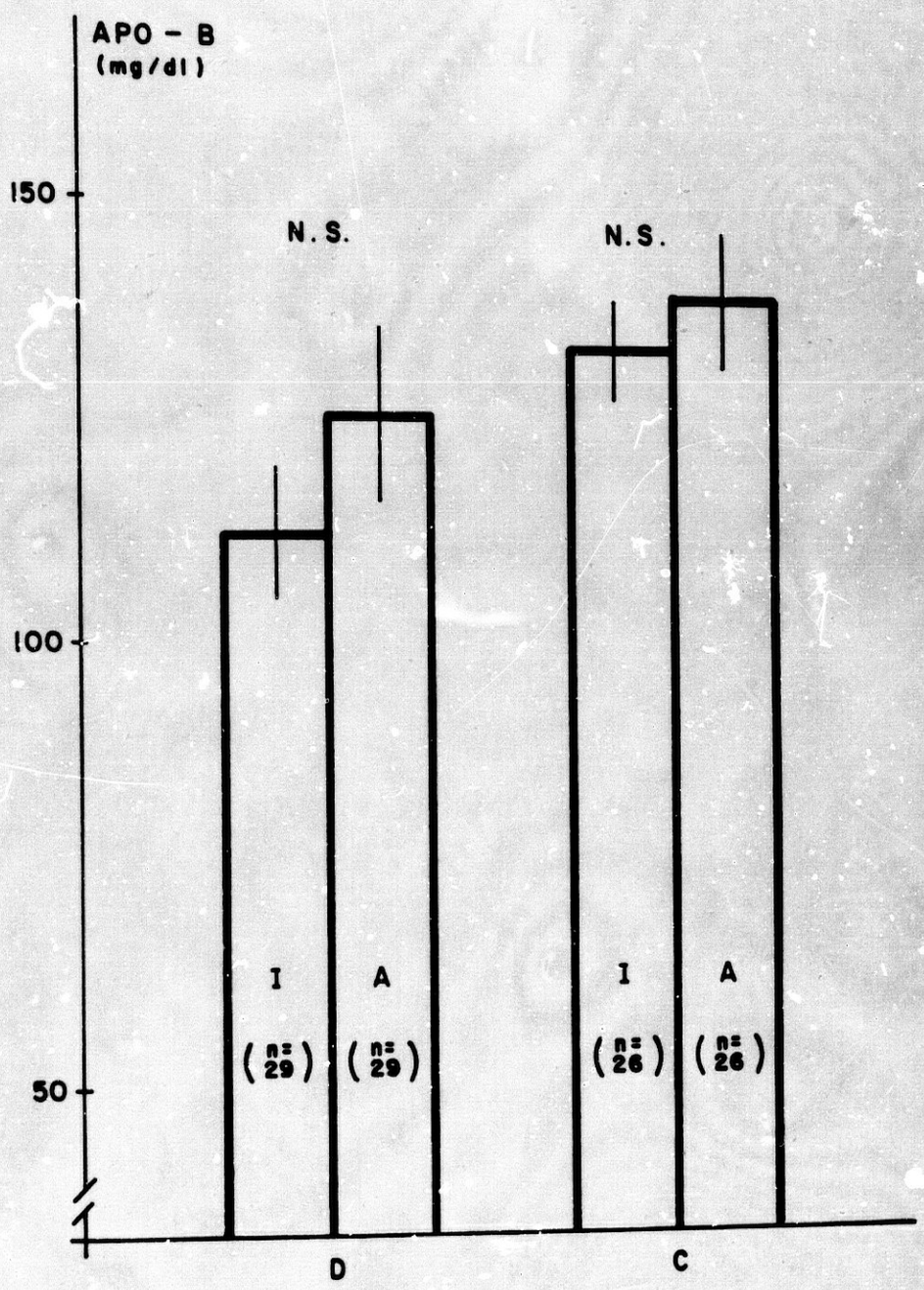


FIGURA 16

Figura nº 17: Evolución de los cocientes entre Apolipoproteina B y Apolipoprotéina A en pacientes diabéticos(D) y controles (C) al ingreso y al alta hospitalaria.

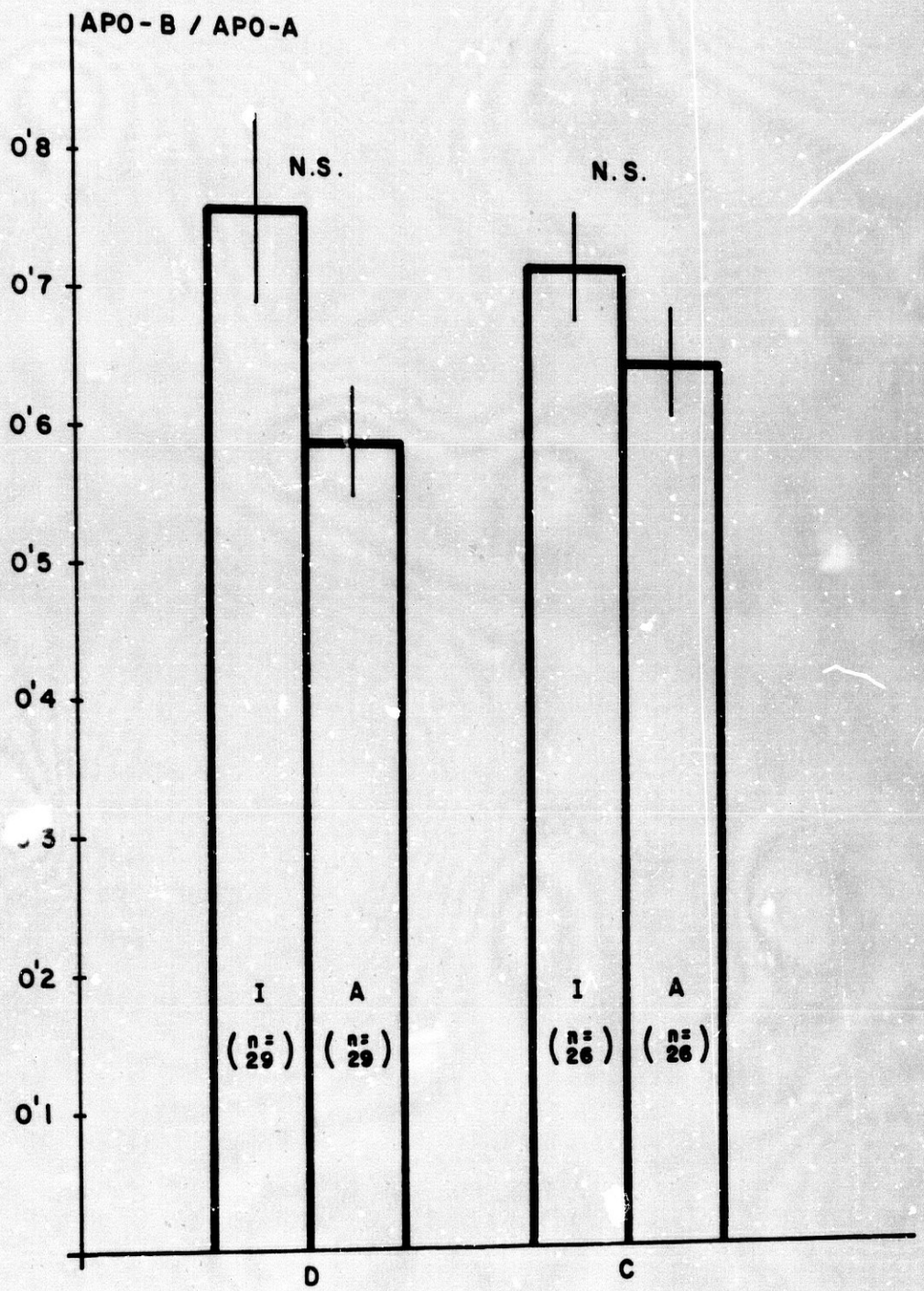


FIGURA 17

Figura nº 18: Evolución de los niveles medios (± E.E.M) de Colesterol, Triglicéridos, HDL-Colesterol y LDL-Colesterol séricos en pacientes diabéticos (D) y controles (C) al ingreso y al alta hospitalaria En la parte inferior izquierda se presenta la evolución de los cocientes entre los niveles séricos de LDL-Colesterol y HDL-Colesterol en pacientes diabéticos (D) y controles (C) al ingreso y alta de la enfermedad que presentan.

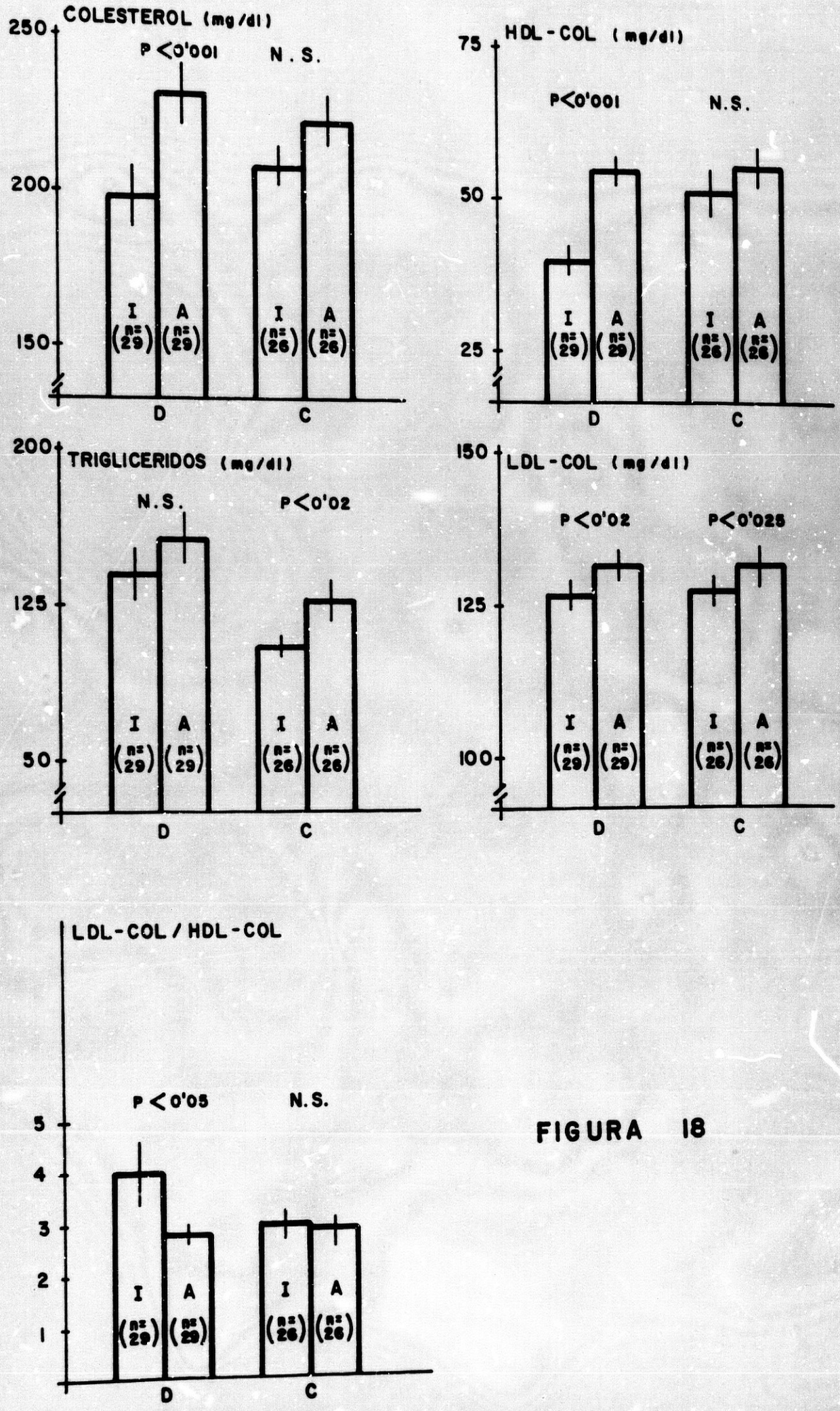

COLESTEROL (mg/dl)
250
200
150
P<0'001
N.S.
I (n=29)
A (n=29)
I (n=26)
A (n=26)
D
C
HDL-COL (mg/dl)
75
50
25
P<0'001
N.S.
TRIGLICERIDOS (mg/dl)
200
125
50
N.S.
P<0'02
LDL-COL (mg/dl)
150
125
100
P<0'02
P<0'025
LDL-COL / HDL-COL
5
4
3
2
1
P<0'05
N.S.

FIGURA 18

5.- Estudios de correlación entre las distintas fracciones lipídicas.

En este apartado hemos correlacionado diversas variables lipídicas entre sí, tratando de precisar cuales resultan significativas y representando de manera gráfica sólo las que fueron significativas estadísticamente o bien aquellas otras de especial relieve, aún sin significación estadística.

En la figura nº 19 se observa que existe correlación entre la apolipoproteina A y el HDL-Colesterol tanto en el grupo de pacientes diabéticos como en el de controles, apreciádose que a medida que aumentan los valores de apolipoproteina A aumentan los niveles de HDL-Colesterol.

Asímismo en la figura nº 20 se observa la relación existente entre la apolipoproteina B y el colesterol, de manera que cuanto más elevados son los valores de la primera, mayores son tambien los niveles de colesterol sérico y esto ocurre de manera significativa ($P<0,01$) en ambos grupos.

La apolipoproteina B se correlaciona de manera positiva con el LDL-Colesterol, siendo la significación estadística $P<0,01$ en ambos grupos de sujetos (Figura 21).

En la figura 22 se observa la correlación existente entre ambas apolipoproteinas para los dos grupos de sujetos

estudiados, de modo que a valores mayores de apolipoproteinas A aumentan tambien los de apolipoproteinas B. Esta correlación es significativa desde el punto de vista estadístico en el grupo de pacientes diabéticos P<0,01 y roza dicha significación en el grupo de sujetos control.

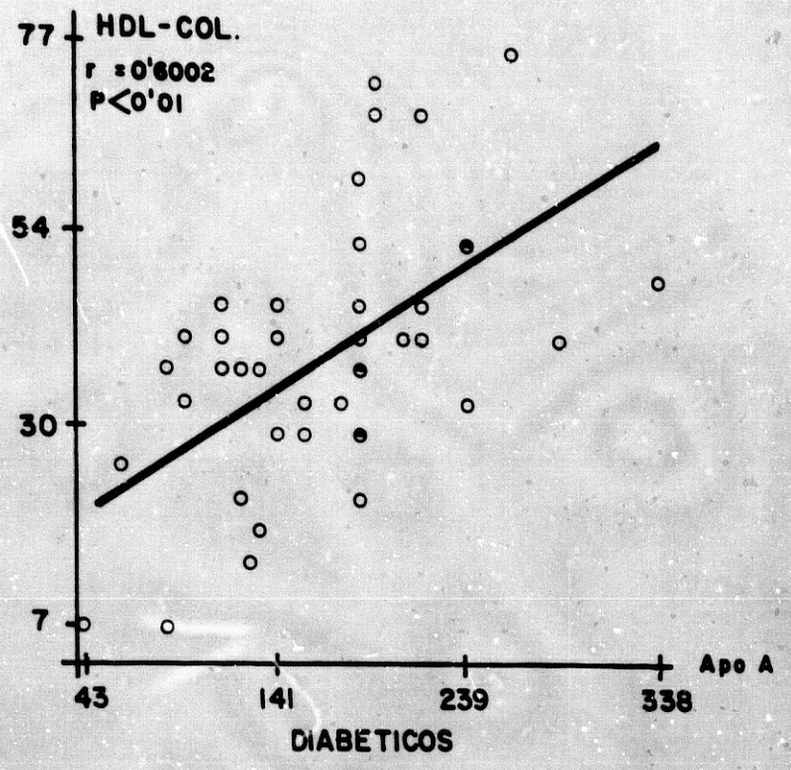
Los cocientes entre ambas lipoproteinas estudiadas (LDL-Colesterol/HDL-Colesterol) y ambas apolipoproteinas (apolipoproteina B/apolipoproteina A) se correlacionan de forma positiva y estadísticamente significativa en el grupo de pacientes diabéticos, mientras que en el grupo control no se ha encontrado significación estadística, como puede apreciarse en la figura 23.

Por lo que respecta a la correlación existente entre triglicéridos y HDL-Colesterol en el grupo de pacientes control dicha correlación es negativa y estadísticamente significativa (P<0,05) no encontrando significación estadística en el grupo de pacientes diabéticos (Figura 24).

La correlación existente entre apolipoproteina B y los triglicéridos (Figura 25) solo es estadísticamente significativa en el grupo de pacientes diabéticos (P<0,05).

El resto de correlaciones estudiadas fueron no significativas y entre ellas cabe destacar, LDL-Colesterol-HDL-Colesterol y Triglicéridos-Apolipoproteina A.

Figura nº 19: Análisis de regresión lineal entre los niveles séricos de HDL-colesterol y Apolipoproteina A para los pacientes diabéticos (parte superior) y controles (parte inferior de la figura) .


HDL-COL.
r = 0'6002
P<0'01
77
54
30
7
43
141
239
338
Apo A
DIABETICOS

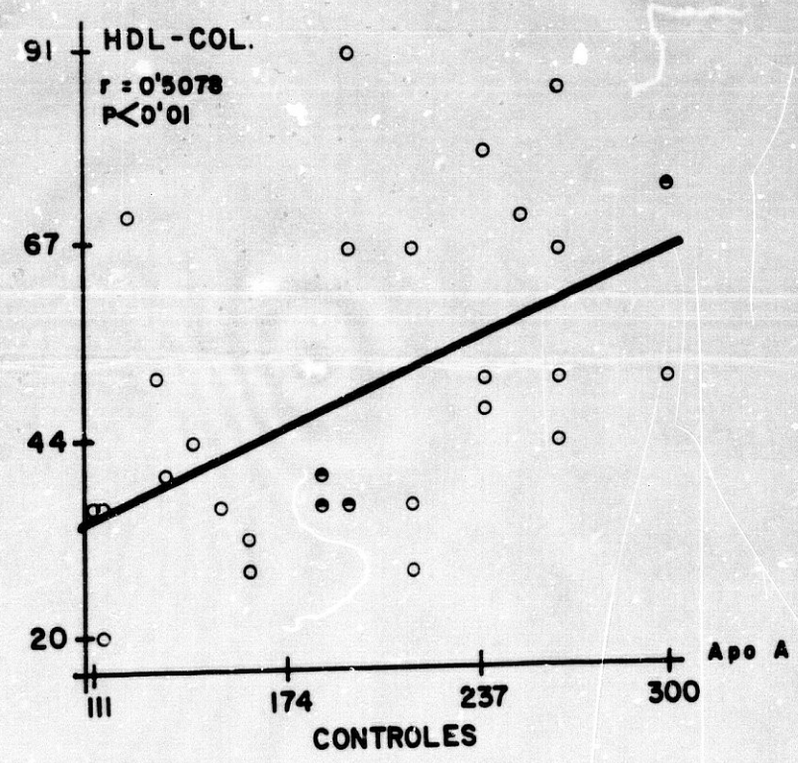
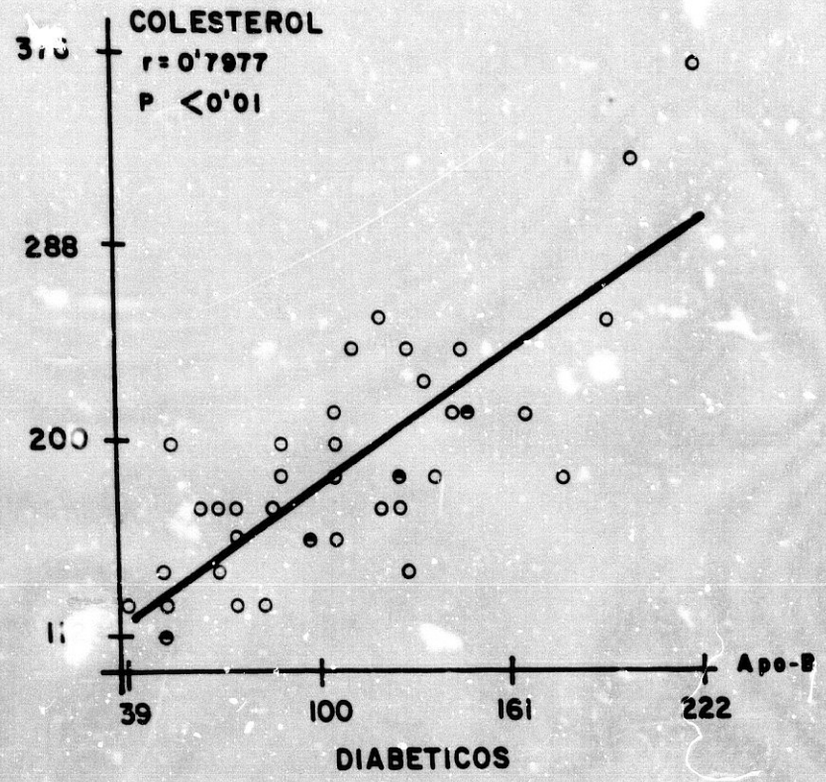

HDL-COL.
r = 0'5078
P<0'01
91
67
44
20
111
174
237
300
Apo A
CONTROLES

FIGURA 19

Figura nº 20: Análisis de regresión lineal entre los niveles séricos de Colesterol y Apolipoproteina B, en pacientes diabéticos (parte superior) y controles (parte inferior).


COLESTEROL
r = 0'7977
P <0'01
288
200
Apo-B
39
100
161
222
DIABETICOS

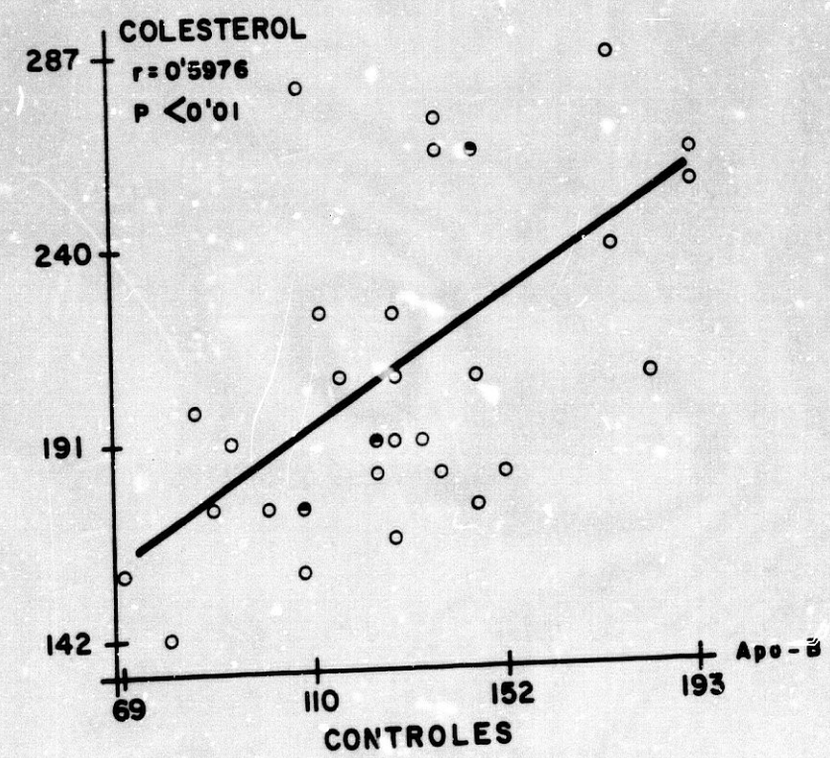
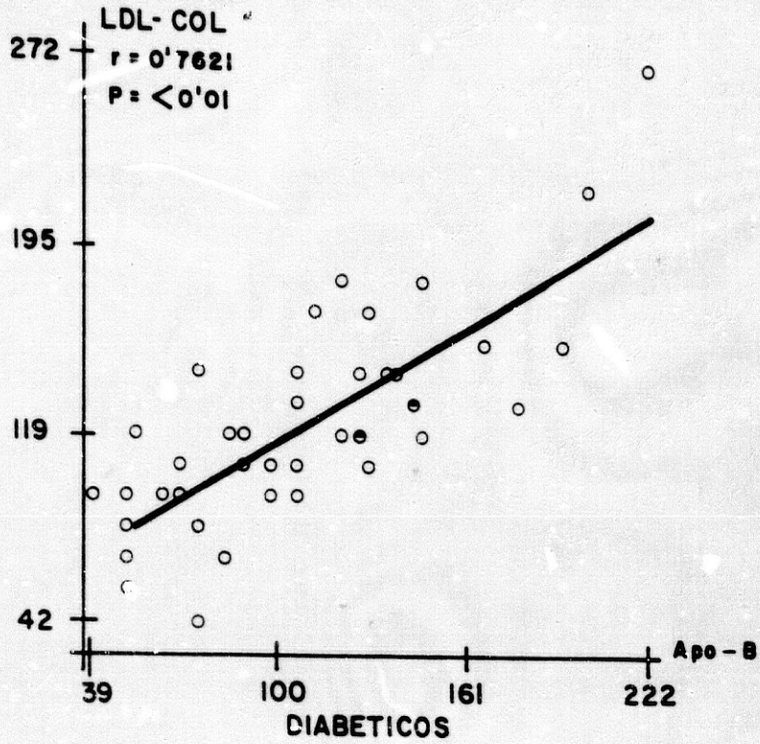

COLESTEROL
r = 0'5976
P <0'01
287
240
191
142
Apo-B
69
110
152
193
CONTROLES

FIGURA 20

Figura nº 21: Análisis de regresión lineal entre los niveles séricos de LDL-colesterol y Apolipoproteina B, en pacientes diabéticos (parte superior) y controles (parte inferior).


LDL- COL
r = 0'7621
P = <0'01
272
195
119
42
39
100
161
222
Apo-B
DIABETICOS

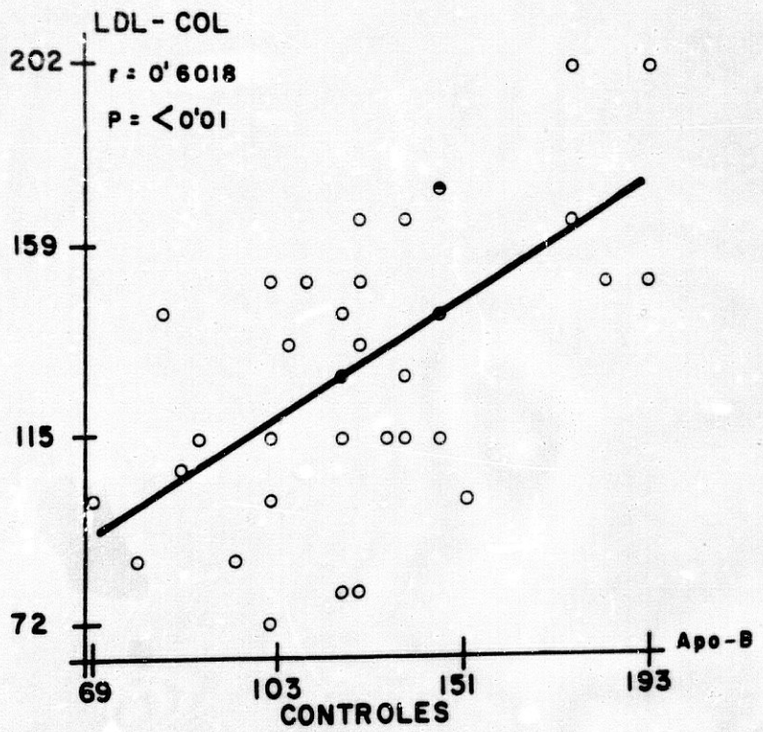
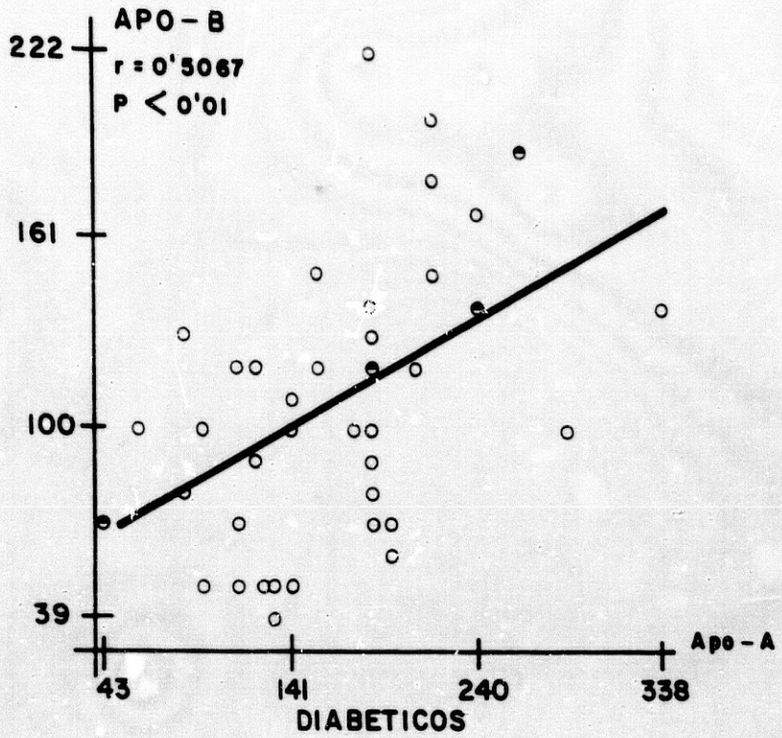

LDL- COL
r = 0'6018
P = <0'01
202
159
115
72
69
103
151
193
Apo-B
CONTROLES

FIGURA 21

Figura nº 22: Análisis de regresión lineal entre los niveles séricos de Apolipoprotéina B y Apolipoprotéina A en pacientes diabéticos (parte superior) y controles (parte inferior).


APO - B
r = 0'5067
P < 0'01
222
161
100
39
Apo - A
43
141
240
338
DIABETICOS

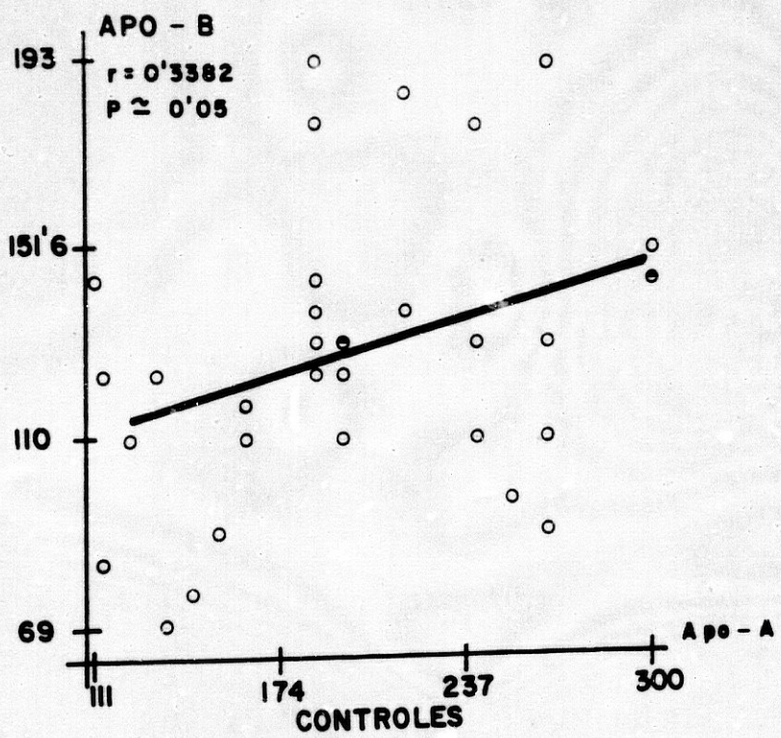
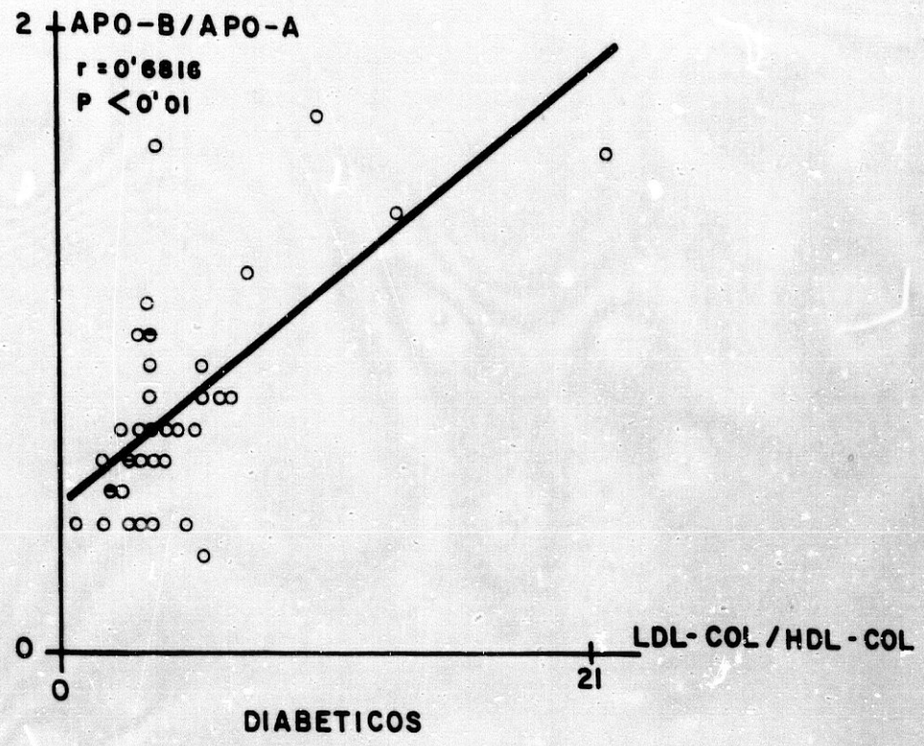

APO - B
r = 0'3382
P ≃ 0'05
193
151'6
110
69
Apo - A
111
174
237
300
CONTROLES

FIGURA 22

Figura nº 23: Análisis de regresión lineal entre los cocientes de Apolipoproteina B y Apolipoproteina A y los cocientes de LDL-Colesterol y HDL-Colesterol, en pacientes diabéticos (parte superior) y controles (parte inferior).


2
APO-B/APO-A
r = 0'6816
P < 0'01
0
LDL-COL/HDL-COL
0
21
DIABETICOS

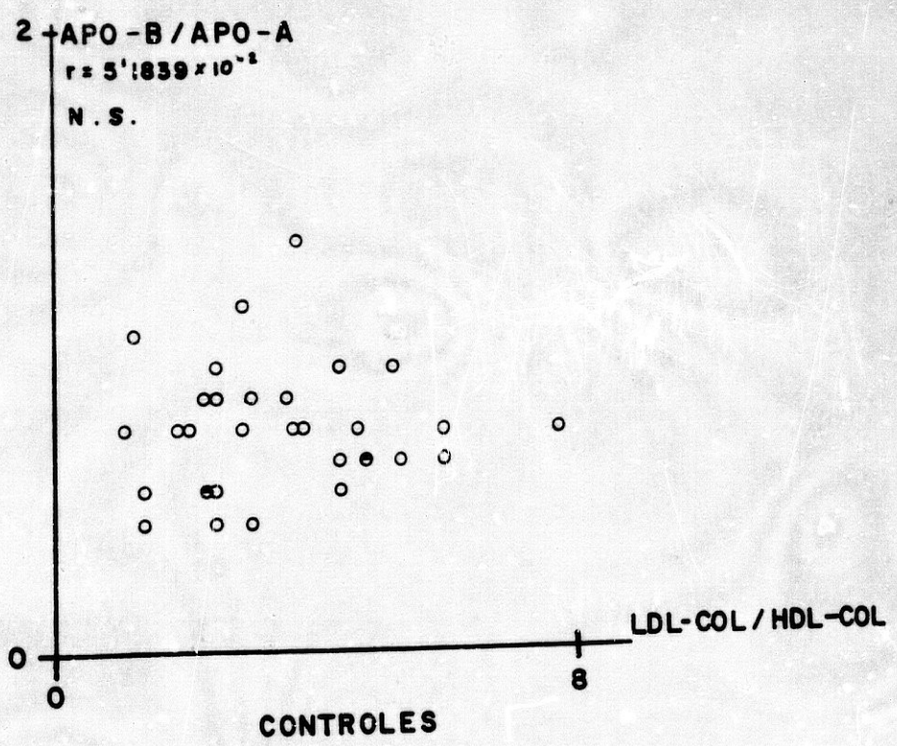
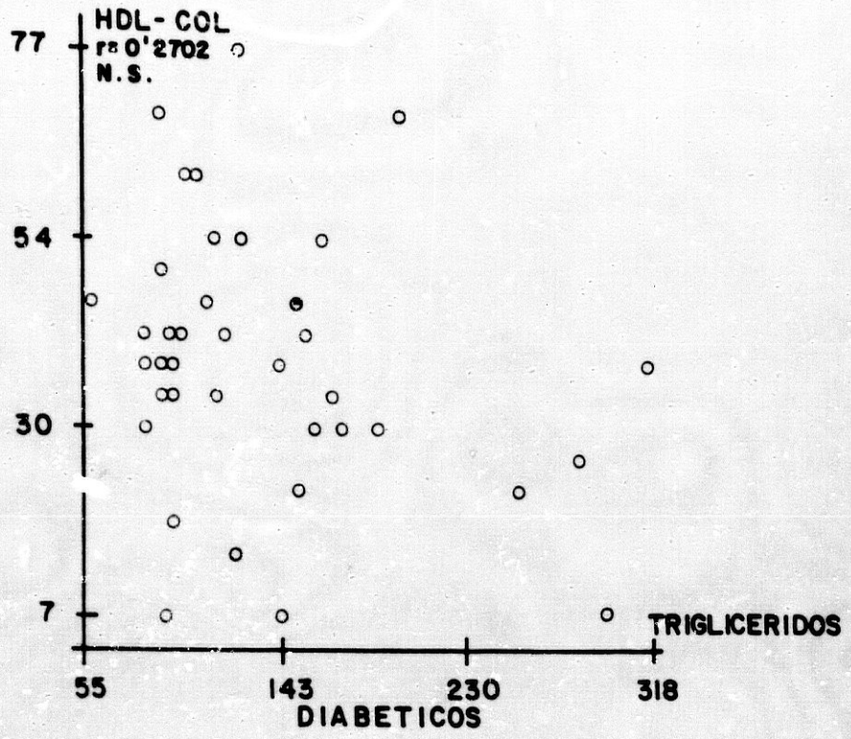

2
APO-B/APO-A
r = 5'1839 x 10⁻²
N.S.
0
LDL-COL/HDL-COL
0
8
CONTROLES

FIGURA 23

Figura nº 24: Análisis de regresión lineal entre los niveles séricos de HDL-Colesterol y Triglicéridos en pacientes diabéticos (parte superior) y controles (parte inferior).


HDL-COL
r=0'2702
N.S.
77
54
30
7
TRIGLICERIDOS
55
143
230
318
DIABETICOS

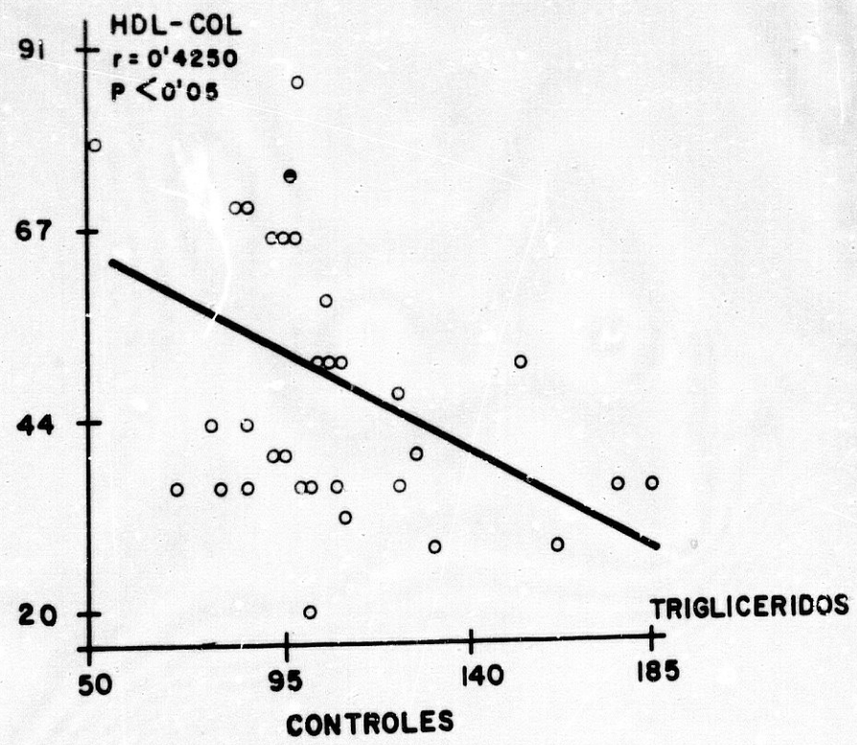
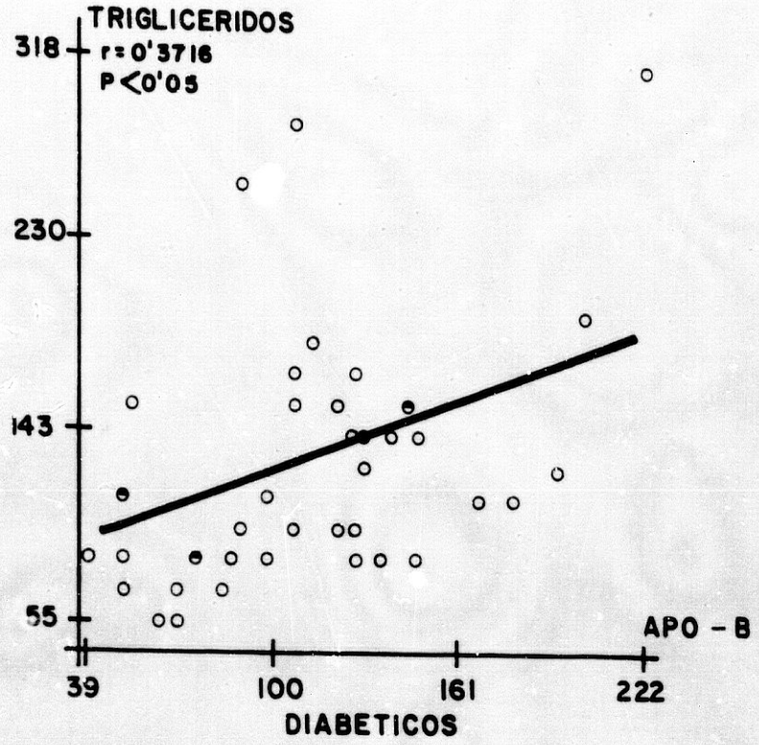

HDL-COL
r=0'4250
P<0'05
91
67
44
20
TRIGLICERIDOS
50
95
140
185
CONTROLES

FIGURA 24

Figura nº 25: Análisis de regresión lineal entre los niveles séricos de Triglicéridos y Apolipoprotéina B, en pacientes diabéticos (parte superior) y controles (parte inferior).


TRIGLICERIDOS
r = 0'3716
P < 0'05
318
230
143
55
APO - B
39
100
161
222
DIABETICOS

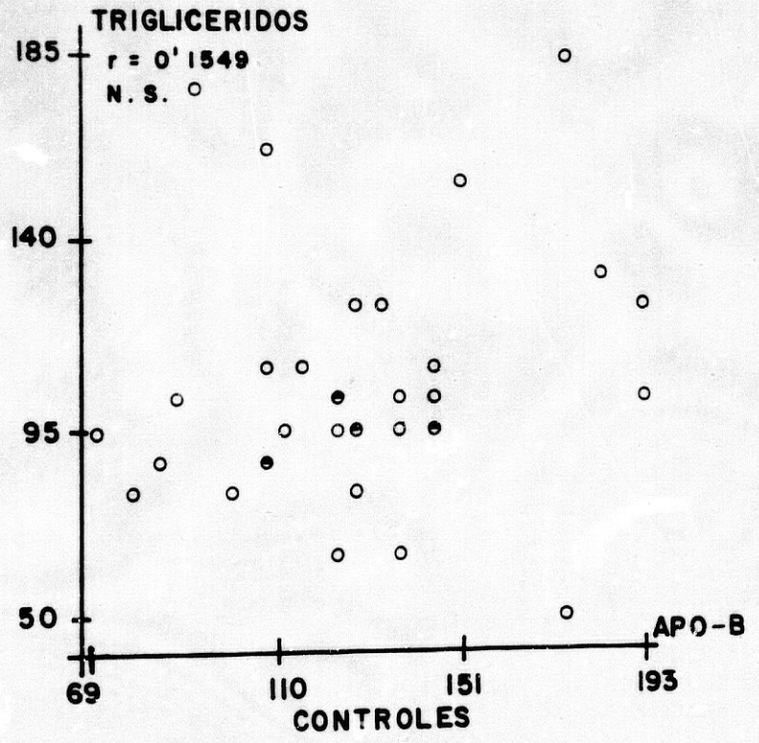

TRIGLICERIDOS
r = 0'1549
N. S.
185
140
95
50
APO-B
69
110
151
193
CONTROLES

FIGURA 25

6.- INFLUENCIA DEL FACTOR SEXO

Con el fin de analizar las variaciones existentes en el lipidograma base en relación con el sexo, se han estudiado un total de 105 pacientes diagnosticados de diabetes mellitus y patología asociada, de los cuales 51 eran varones y 54 mujeres y 47 pacientes controles con enfermedad asociada similar a la que padecían los primeros pero sin alteración en el metabolismo hidrocarbonado, de los cuales 26 eran varones y 21 mujeres. Los resultados obtenidos quedan reflejados en la figura 26 a 32.

Por lo que respecta al colesterol no presentan diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos mencionados, estando ligeramente más elevados en mujeres que en hombres en el grupo de pacientes diabéticos, y prácticamente sin diferencias en el grupo control (Figura 26).

Los triglicéridos, como se puede observar (Figura 26), están más aumentados en las mujeres que en los varones, pero estas diferencias sólo son estadísticamente significativas en el grupo de pacientes diabéticos ($P<0,01$).

En las cifras de HDL-Colesterol no se han objetivado diferencias entre varones y hembras, ni en lo que se refiere a los pacientes diabéticos ni en lo que se refiere a los enfermos control (Figura 27).

No se han encontrado tampoco diferencias en los niveles de LDL-Colesterol (Figura 27); sin embargo, el cociente entre ambas lipoproteinas, en el grupo de pacientes diabéticos, tiende a aumentar para las mujeres con respecto a los hombres, pero sin que la diferencia sea estadísticamente significativo. En el grupo control no se aprecia, por el contrario, esa diferencia (Figura 28). Para analizar las variaciones existentes en los niveles de fosfolípidos séricos en relación con el sexo se han estudiado 25 pacientes diabéticos, de los cuales 15 eran varones y 10 mujeres y 26 controles, 14 varones y 12 mujeres. No se han observado diferencias significativamente estadísticas entre varones y mujeres de ninguno de los dos grupos (Figura 29).

Para el estudio de la influencia del sexo de los sujetos en los niveles de apolipoproteinas se han estudiado 42 pacientes diabéticos de los cuales 19 eran varones y 23 mujeres, el grupo control estaba formado por 34 pacientes de los cuales 21 eran varones y 13 mujeres.

La apolipoproteina A tiende a ser más elevada en varones que en mujeres, pero dichas diferencias no son estadísticamente significativas (Figura 30).

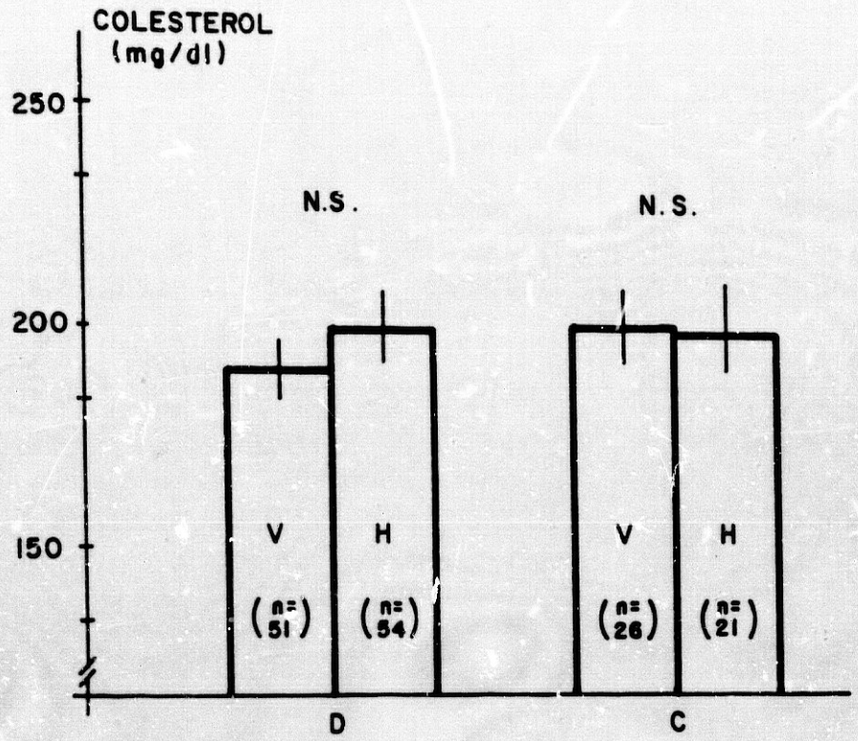
Por lo que respecta a la apolipoproteina B no se aprecian diferencias significativas entre ninguno de los grupos estudiados (Figura 31).

El cociente entre ambas apolipoproteinas, es significativamente mayor en hembras con respecto a los varones en

el grupo de pacientes diabéticos ($P<0,05$). diferencia que no se observa en el grupo control, de hecho, las mujeres diabéticas presentan una relación ApoB/Apo A más alta que las enfermas no diabéticas, mientras que en los varones apenas si existen diferencias (Figura 32).

En lo referente al resto de los parámetros lipídicos, tan solo hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas para el grupo de pacientes diabéticos y en el sentido de niveles más aumentados de triglicéridos para las mujeres que para los hombres y un más elevado cociente entre ambas apolipoproteinas, aunque esto último no llega a alcanzar la significación estadística.

Figura nº 26: Niveles medios (± E.E.M.) de Colesterol (parte superior) y Triglicéridos (parte inferior) en suero procedente de sujetos varones (V) y hembras (H) tanto en paciente diabéticos (D) y controles (C).


COLESTEROL
(mg/dl)
250
200
150
N.S.
N.S.
V
H
V
H
(n= 51)
(n= 54)
(n= 26)
(n= 21)
D
C

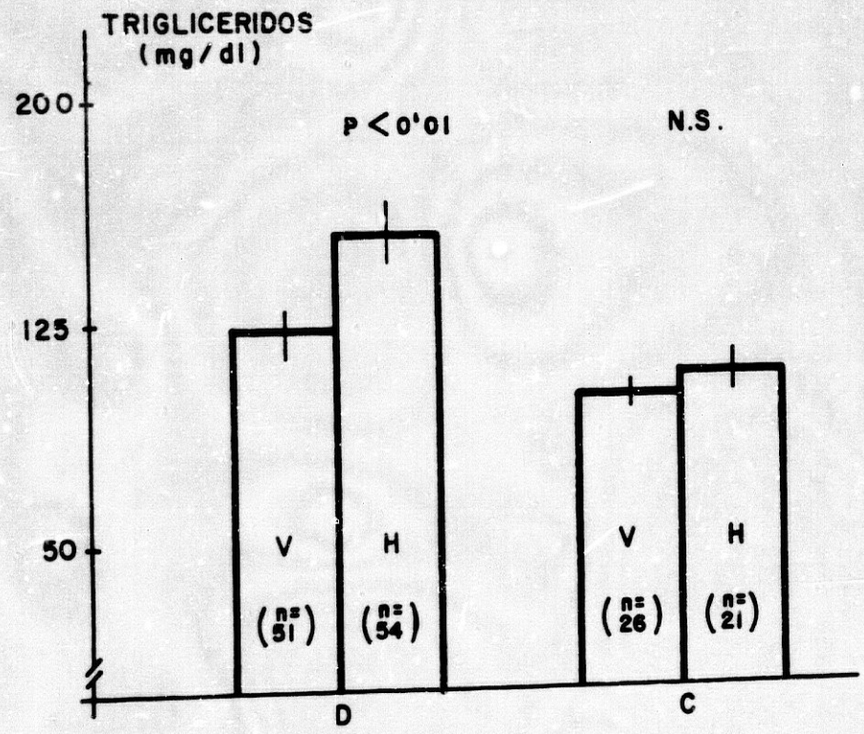

TRIGLICERIDOS
(mg/dl)
200
125
50
P < 0'01
N.S.
V
H
V
H
(n= 51)
(n= 54)
(n= 26)
(n= 21)
D
C

FIGURA 26

Figura nº 27: Niveles medios (± E.E.M.) de HDL-Colesterol (parte superior) y LDL-Colesterol (parte inferior) en suero procedente de sujetos varones (V) y hembras (H) tanto pacientes diabétidos (D) y controles (C).

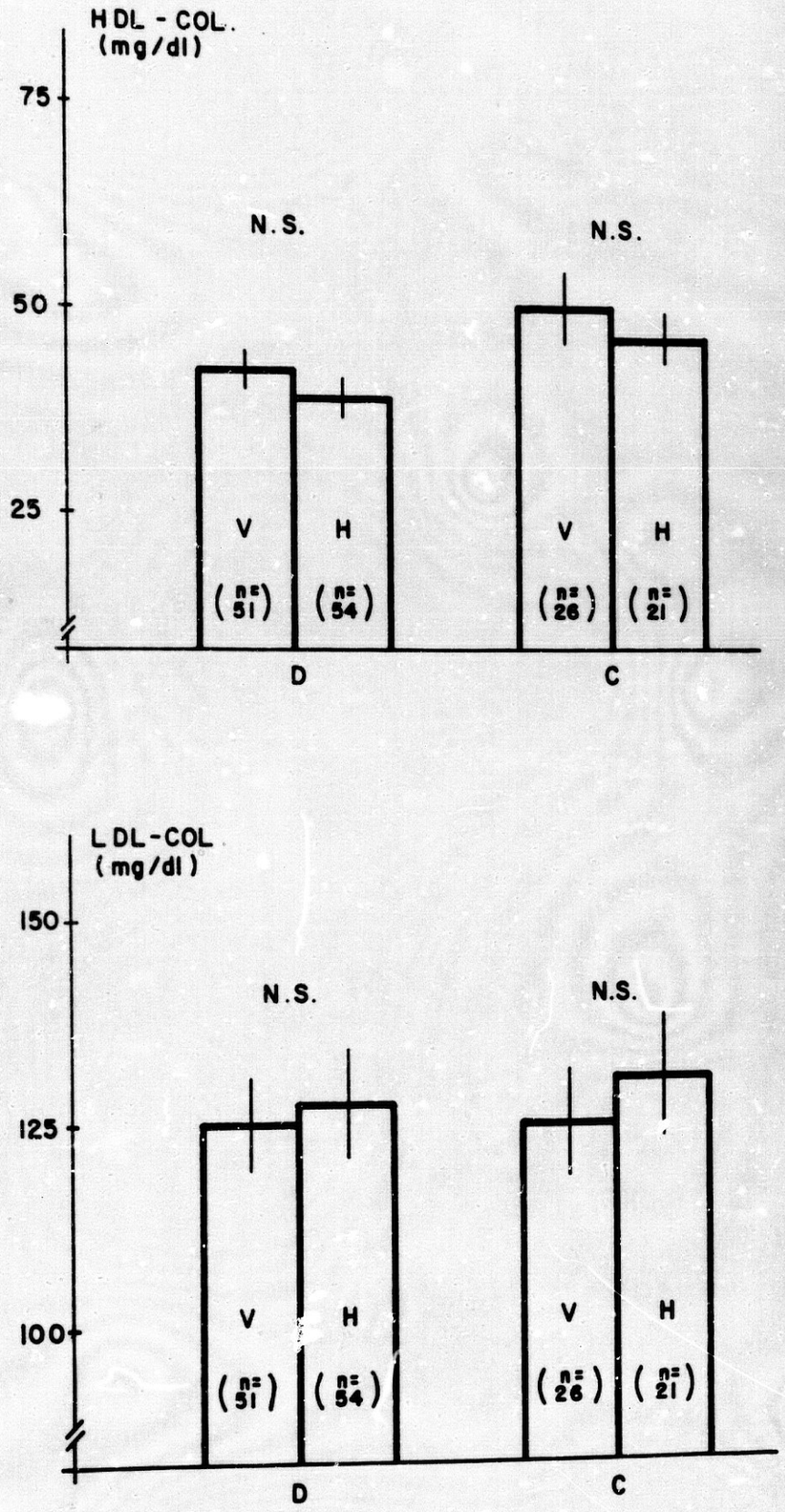
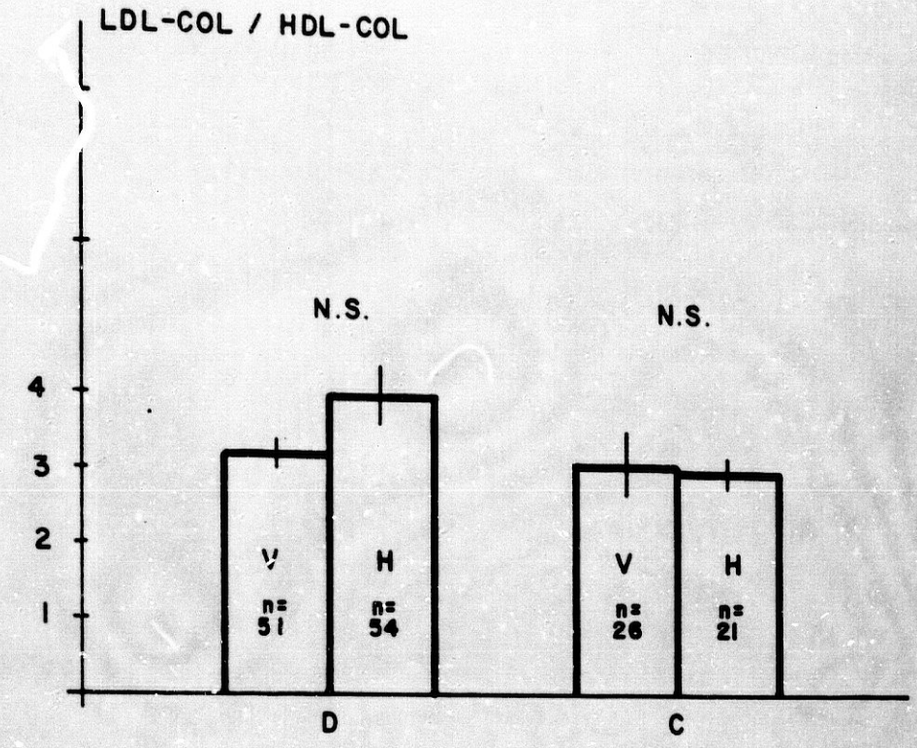

HDL - COL.
(mg/dl)
75
50
25
N.S.
N.S.
V
H
V
H
(n= 51)
(n= 54)
(n= 26)
(n= 21)
D
C
LDL-COL
(mg/dl)
150
125
100
N.S.
N.S.
V
H
V
H
(n= 51)
(n= 54)
(n= 26)
(n= 21)
D
C

FIGURA 27

Figura nº 28: Cocientes entre los niveles séricos LDL-Colesterol y HDL-Colesterol en Varones (V) y Hembras (H) tanto en pacientes diabéticos (D) como controles (C) (parte superior). En la parte inferior de la figura se presentan los niveles medios de glucemia para esos mismos grupos de sujetos.


LDL-COL / HDL-COL
N.S.
N.S.
4
3
2
1
V
n= 51
H
n= 54
V
n= 26
H
n= 21
D
C

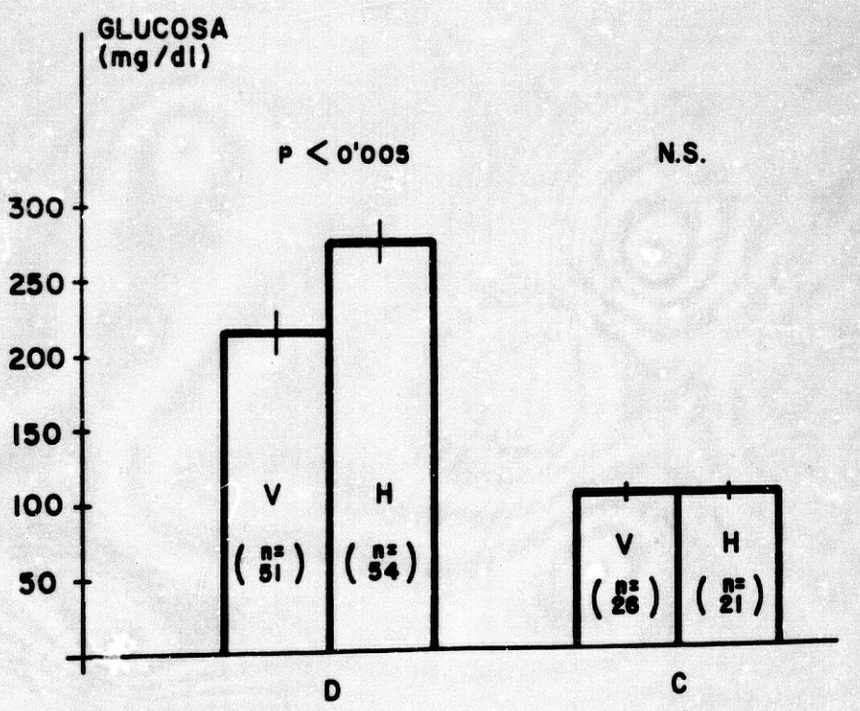

GLUCOSA
(mg/dl)
P < 0'005
N.S.
300
250
200
150
100
50
V
(n= 51)
H
(n= 54)
V
(n= 26)
H
(n= 21)
D
C

FIGURA 28

Figura nº 29: Niveles medios (± E.E.M) de Fosfolípidos séricos en Varones (V) y Hembras (H) tanto en pacientes diabéticos (D) como controles (C).

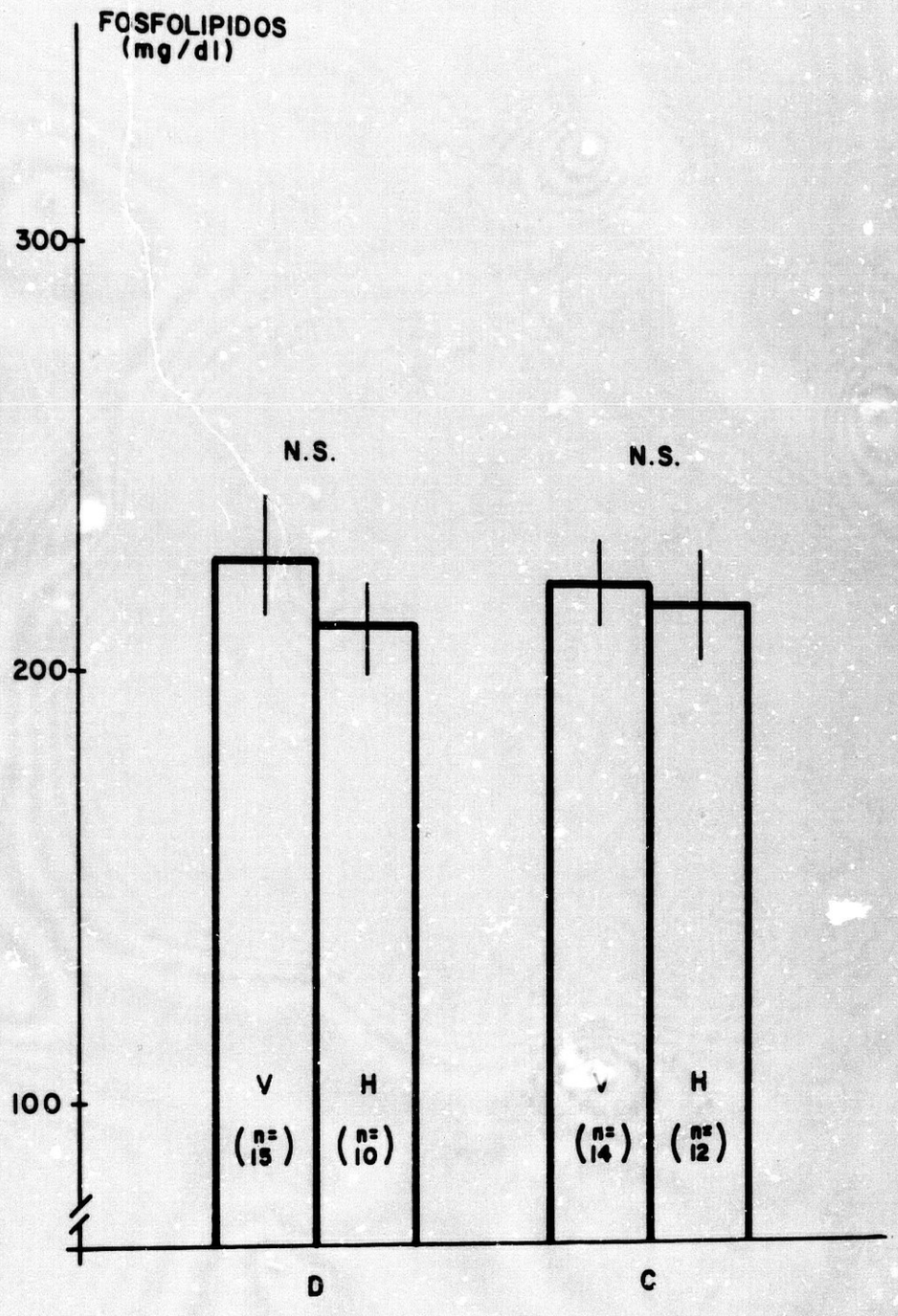


FIGURA 29

Figura nº 30: Niveles medios (± E. E. M) de Apolipoproteina A en Varones (V) y Hembras (H) tanto en pacientes diabéticos (D) como controles (C).

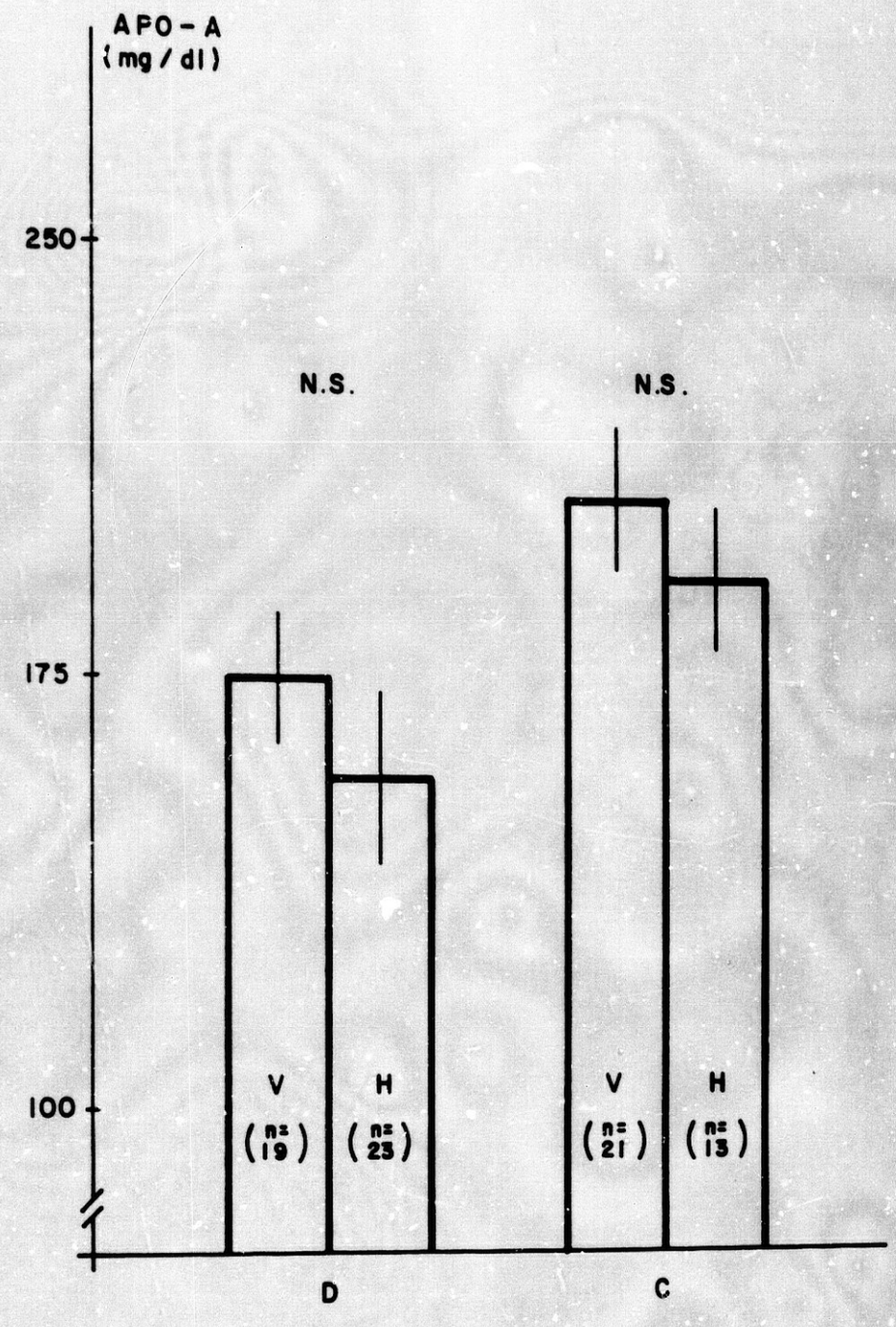


FIGURA 30

Figura nº 31: Niveles medios (± E. E. M) de Apolipoproteina B en Varones (V) y Hembras (H) tanto en pacientes diabéticos (D) como controles (C).

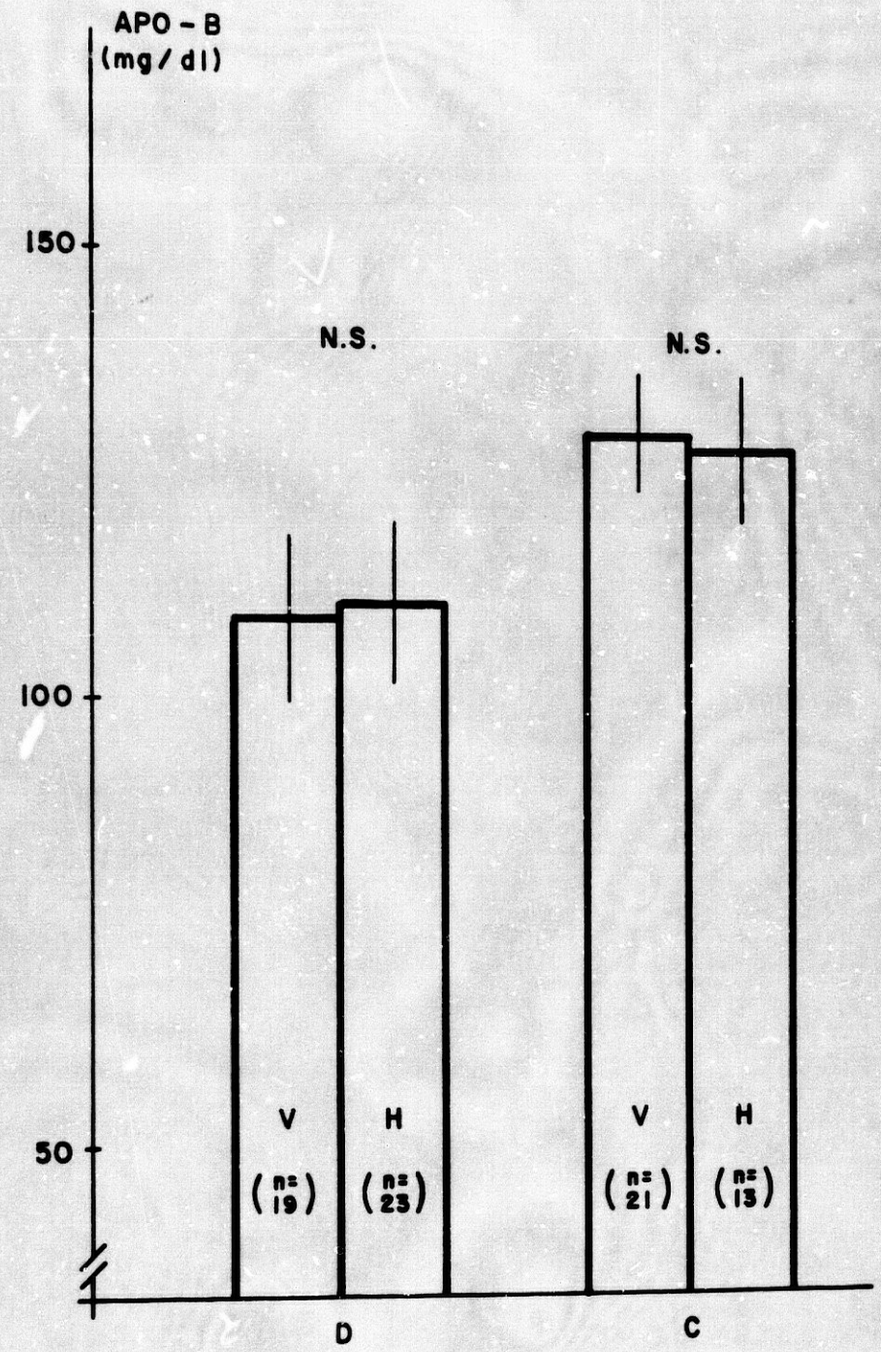


FIGURA 31

Figura nº 32: Cociente entre los niveles séricos de Apolipoproteina B y Apolipoproteina A en Varones (V) y Hembras (H) tanto en pacientes diabéticos (D) como controles (C).

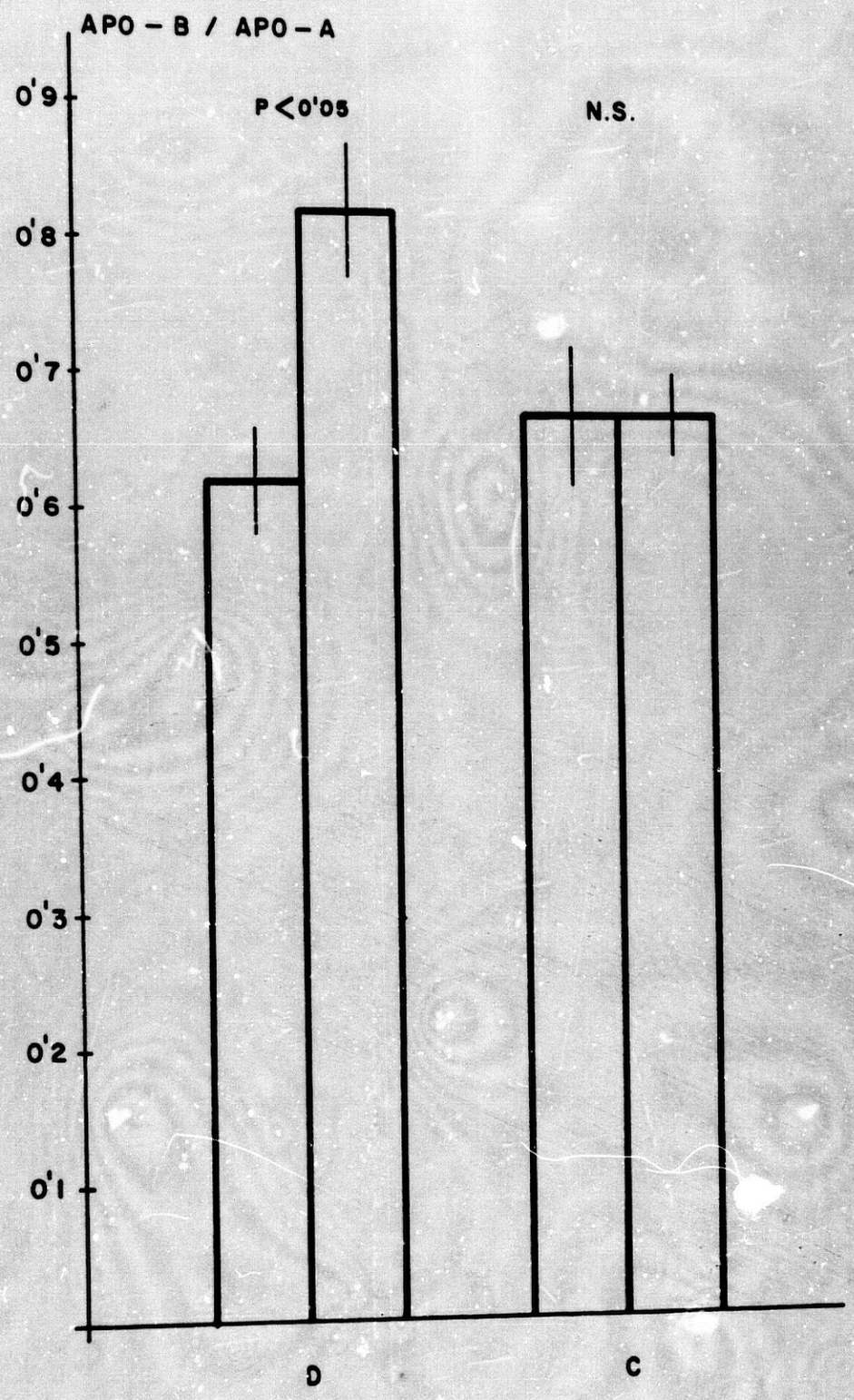
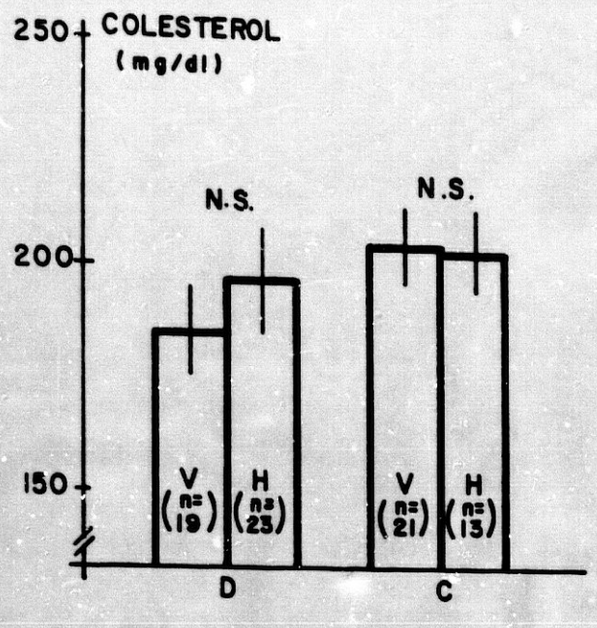
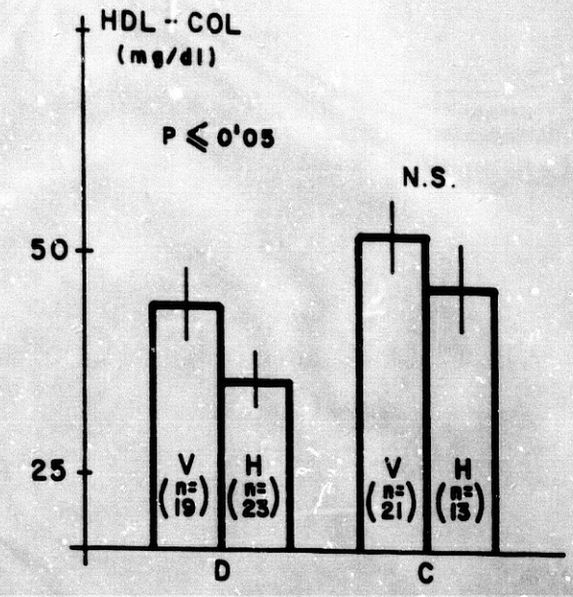
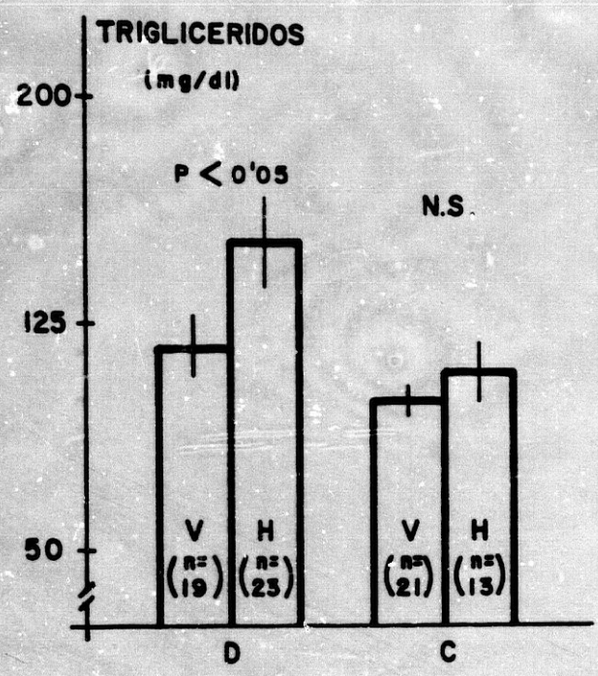


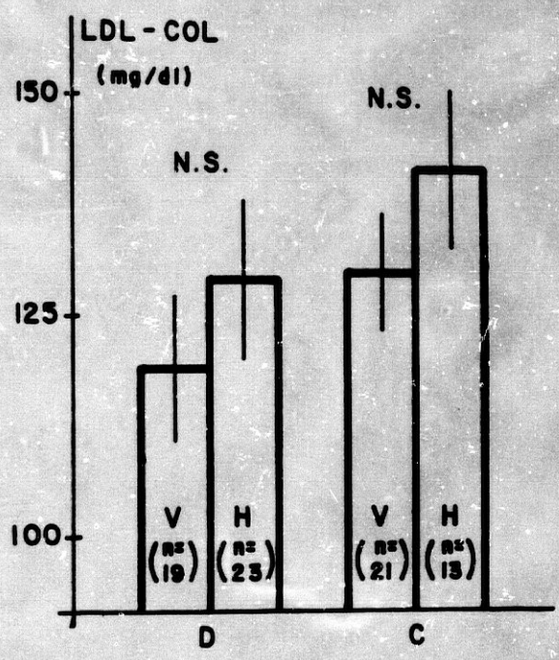
FIGURA 32

Figura nº 33: Niveles medios (± EEM) de colesterol, triglicéridos, HDL-colesterol y LDL-colesterol en Varones (V) y Hembras (H) tanto en pacientes diabéticos (D) como controles (C). En la parte inferior izquierda se representa el cociente entre LDL-colesterol y HDL-colesterol en Varones (V) y Hembras (H) tanto en pacientes diabéticos (D) como controles (C).


COLESTEROL
(mg/dl)
250
200
150
N.S.
N.S.
V (n=19)
H (n=23)
V (n=21)
H (n=13)
D
C


HDL - COL
(mg/dl)
P ≤ 0'05
N.S.
50
25
V (n=19)
H (n=23)
V (n=21)
H (n=13)
D
C


TRIGLICERIDOS
(mg/dl)
200
125
50
P < 0'05
N.S.
V (n=19)
H (n=23)
V (n=21)
H (n=13)
D
C


LDL - COL
(mg/dl)
150
125
100
N.S.
N.S.
V (n=19)
H (n=23)
V (n=21)
H (n=13)
D
C

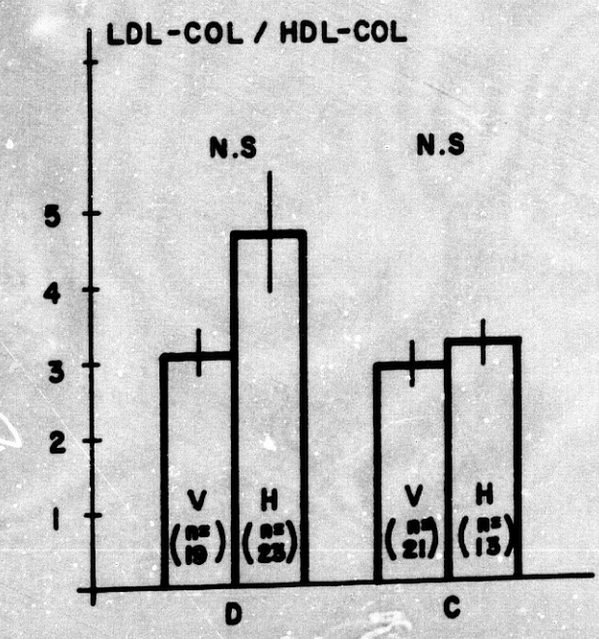

LDL-COL / HDL-COL
5
4
3
2
1
N.S
N.S
V (n=19)
H (n=23)
V (n=21)
H (n=13)
D
C

FIGURA 33

V.- DISCUSION

V.- DISCUSION

Se plantea la discusión en dos grandes apartados, subdivididos a su vez en varias partes. Dentro del primer apartado se discute la metodología empleada y dentro del segundo se discuten los resultados obtenidos en nuestro estudio comparandolos con los obtenidos por otros autores.

El primer apartado se subdivide a su vez en dos partes, por un lado, el protocolo experimental y los sujetos estudiados y por otro la analítica a determinar.

En el segundo apartado se discutirán y compararán nuestros resultados con los que aparecen en la literatura, ampliando los resultados obtenidos por otros autores en lo referente a la NIDDM con lo descrito para la IDDM, aunque como es natural se hará especial énfasis en el primer caso.

Para facilitar la discusión, se parcelará la misma con arreglo a las distintas fracciones lipídicas, (estudio del Colesterol, Triglicéridos, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol, Fosfolípidos séricos, Apolipoproteina A y Apolipoprotena B). Por último se contempla la posible influencia del tratamiento insulínico sobre el perfil lipídico de los sujetos así como la importancia que en todo ello pueda tener el factor sexo.

1.- DISCUSION METODOLOGICA

1.1.- Sujetos de estudio

Después de una amplia revisión bibliográfica sobre las alteraciones del metabolismo lipídico en la Diabetes Mellitus, se puede comprobar, que aquella es amplia y en gran medida contradictoria. Por otra parte resulta llamativa la práctica inexistencia de trabajos que hagan referencia al sujeto de edad avanzada y así, en la gran mayoría de los estudios, uno de los criterios de exclusión ha sido el presentar los sujetos una edad superior a los 65 años. Esta carencia cobra especial relevancia si se tiene en cuenta, como queda reflejado en la introducción, que el número de diabéticos de más de 65 años cada día es mayor. Este fenómeno puede atribuirse a varios factores entre los que cabe destacar:

1º.- El tratarse la Diabetes Mellitus de una enfermedad irreversible, lo que hace que, una vez diagnosticada, el enfermo la padezca siempre.

2º.- El incremento del nivel de vida, lo que ha acarreado unos hábitos alimenticios erróneos o inadecuados con una mayor ingestión de carbohidratos y un inadecuado balance entre ingesta y gasto energético lo que conllevará a obesidad, intolerancia hidrocarbonada e incluso diabetes. Este fenómeno se demuestra porque en épocas de importante restricción calórica

el número de diabéticos y por supuesto de obesos disminuyó considerablemente.

3º.- El incremento de la esperanza de vida, lo que implica que pueda aparecer la enfermedad en edades más avanzadas, a las que antes se accedía de forma más restringida.

4º.- Factores yatrogénicos, según los cuales el uso de ciertos medicamentos pueden condicionar la aparición de intolerancia hidrocarbonada o diabetes.

5º.- Por último, el auge de la Medicina Preventiva en estos últimos años ha hecho posible que, en la actualidad, se realicen exámenes rutinarios de salud, lo cual implica que se diagnostiquen casos que de otra manera hubieran pasado desapercibidos (Piédrola Gil et al, 1982).

Por lo anteriormente expuesto nos pareció de interés estudiar las posibles alteraciones del perfil lipídico que se pudieran producir en pacientes diabéticos de edad avanzada tal y como estos pacientes se presentan ante el médico, es decir, relativa o gravemente descompensados como consecuencia de una enfermedad intercurrente que complica o agrava la diabetes y a los que es necesario aplicar un tratamiento tendente, no sólo a corregir el desequilibrio del metabolismo hidrocarbonado que presentan sino también a controlar, o al menos atenuar el proceso intercurrente que presentaban. Para comparar esta población de características tan peculiares se necesitaba un grupo control que presentara procesos similares en cuanto a su patología pero sin Diabetes Mellitus. Estimamos que mediante este

proceso de selección nos encontramos frente a un verdadero grupo control, en el que la posible influencia que, sobre el metabolismo lipídico pudiera tener el proceso intercurrente y el tratamiento específico que recibiera el enfermo quedarían reflejados. De esta forma el efecto de la diabetes y el tratamiento insulínico podría ser delimitado con claridad en el grupo de pacientes diabéticos.

1.2.- Protocolo experimental

Como ya se ha dicho previamente, en el presente estudio se pretendía conocer cual era el perfil lipoprotéico de pacientes diabéticos de edad avanzada tal y como estos pacientes se presentan normalmente ante el médico, es decir, con un proceso intercurrente. Por otra parte también se pretendía caracterizar el posible efecto del tratamiento insulínico. Para responder a estas preguntas se ha elaborado el protocolo de estudio descrito en el capítulo de Material Y Métodos. Este protocolo permite dar una respuesta satisfactoria a la interrogante planteada sin que ello conlleve una molestia innecesaria para el enfermo, ni una sobrecarga para el personal auxiliar sanitario como tampoco ha resultado un excesivo coste de la investigación.

En cuanto a las determinaciones a realizar, se ha estimado conveniente analizar todos los parámetros que componen el perfil lipídico convencional a los que se ha añadido la medida de las Apolipoprotéinas A y B y fosfolípidos séricos que podrían aportar una valiosa información. De hecho, la medida de

las Apolipoprotéinas ha recibido mucha menos atención en la literatura y son prácticamente inexistentes a nuestro conocimiento los datos relativos a los pacientes de edad con patología asociada, con lo que se justifica plenamente el protocolo experimental seguido.

2.- DISCUSION DE RESULTADOS.

2.1.- Colesterol

En nuestro grupo de pacientes, como ya se ha comentado en el capítulo de resultados no se han encontrado diferencias significativas en los niveles de colesterol total al comparar los pacientes diabéticos con los pacientes del grupo control. En ambos grupos existe una patología comparable y sólo se diferencian en la existencia o no de Diabetes Mellitus.

La bibliografía consultada al respecto, al igual que ocurre con las restantes fracciones lipídicas, es amplia y en ocasiones contradictoria. Así, algunos autores estudiando pacientes diabéticos encuentran un aumento importante de los niveles de colesterol total que relacionan con un aumento de la prevalencia de enfermedad vascular (Heyden, 1986; Fernández Cruz et al, 1973; Aguado et al, 1987). Asimismo, otros autores al estudiar pacientes afectados de Diabetes Mellitus no insulin-dependiente, detectaron también niveles aumentados de colesterol total (Reaven, 1987) si bien, de manera menos evidente que en los IDDM, e incluso hay quien sólo encuentra diferencias en sujetos varones y no en mujeres (Taylor et al, 1976). Estos últimos hallazgos son menos constantes, ya que otros autores no encuentran diferencias significativas en las tasas de colesterol total entre pacientes con diabetes y controles no diabéticos (Crepaldi et al, 1986; Strobl et al, 1985; Barba et al, 1985).

Este comportamiento irregular de los niveles de colesterol total en los pacientes diabéticos se ha tratado de explicar de diversas maneras. Así, se conoce sobradamente que tras pancreatectomía en perros, y consiguientemente, tras diabetes experimental, se produce un incremento rápido en los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres y triglicéridos (Randrup, 1962), mientras que las restantes fracciones lipídicas no experimentan variaciones y el colesterol total no varía de forma significativa (Carmena y Grande, 1968), por el contrario Crepaldi et al, (1986) afirman que la elevación del colesterol total, cuando la glucemia sobrepasa los 2 g/l, podría justificarse por un aumento de sus precursores HMG-CoA y Ac-Co-A, lo que se traduciría en una mayor síntesis hepática, que se vería favorecida por el efecto que la insulina tiene sobre uno de los primeros enzimas en las síntesis del colesterol como es la HMG-CoA reductasa. En nuestro estudio, no se puede olvidar que los pacientes, además de la NIDDM, presentaban una patología asociada que justamente fue el motivo de su ingreso, y que, ello podría en alguna manera justificar el que no se produzcan aumentos del colesterol total. Así, se encuentra suficientemente documentado el hallazgo de niveles disminuidos de colesterol total en relación a la insuficiencia respiratoria y más concretamente a la hipoxemia (González Santos et al, 1976A y B). Recordemos que gran parte de los pacientes estudiados en la NIDDM asociaban insuficiencia respiratoria que cursaba con hipoxemia, si bien, esto mismo ocurría con los pacientes controles.

Por otra parte el efecto que sobre los niveles de colesterol total sérico puede ejercer el tratamiento seguido por el paciente diabético para controlar la enfermedad no está

tampoco suficientemente aclarado. Así, se han descrito valores de colesterol total aumentados en pacientes diabéticos tratados con insulina (Volgelberg y Meureurs, 1986; Braunsteiner et al, 1966; Vidal et al, 1983), por el contrario, otros autores no encuentran diferencias significativas entre pacientes diabéticos tratados con insulina al compararlos con controles no diabéticos (Eckel et al, 1981).

2.2.- Triglicéridos

Como hemos indicado en el capítulo anterior los niveles de triglicéridos se encuentran elevados en el grupo de pacientes diabéticos con enfermedad asociada al compararlos con los del grupo control con similar patología pero sin alteraiones en el metabolismo hidrocarbonado.

Quizás sean los triglicéridos la fracción lipídica que aglutina una mayor unanimidad a la hora de enjuiciar sus resultados, en el sentido de elevaciones de sus niveles en los pacientes diabéticos con respecto al grupo control (Barbería et al, 1979; Gómez y Pachón, 1983; Aguado et al, 1987). Esta afirmación se hace prácticamente universal cuando se enjuician los resultados en la NIDDM (Betteridge, 1984; Reaven, 1987). Las discrepancias surgen a la hora de evaluar los resultados en la IDDM, un gran número de autores obtienen resultados similares a los encontrados para la NIDDM es decir, elevaciones de triglicéridos en pacientes diabéticos cuando se comparan con el grupo control (Betteridge, 1984; Barba et al, 1985; Reaven, 1987), aunque el último de los autores mencionados describe este hallazgo tan solo en pacientes mal controlados. Por el contrario, otros autores no encuentran diferencias significativas entre diabéticos IDDM y controles (Winocour et al, 1986; Strobl et al, 1985).

Por lo que respecta al tratamiento seguido por los

pacientes diabéticos y los niveles séricos de triglicéridos estos parecen estar aumentados en el grupo de pacientes diabéticos con respecto al grupo control independientemente del tratamiento seguido por los primeros y así Braunsteiner et al, (1966) encuentra valores más altos de triglicéridos en diabéticos, en tratamiento con insulina o con antidiabéticos orales (tolbutamida), que en el grupo control. Kassama et al, (1987) no encuentra diferencias significativas en los niveles de triglicéridos entre los pacientes diabéticos que seguían tratamiento con insulina, antidiabéticos orales (sulfonilureas) o dieta, aunque los valores más bajos corresponden a los primeros. Por último Eckel, (1981) no encuentra diferencias significativas en los niveles de triglicéridos entre pacientes diabéticos en tratamiento con insulina y el grupo control.

El aumento de los triglicéridos se podría explicar por diferentes caminos, de una parte por un aumento en la producción de triglicéridos endógenos como consecuencia del déficit de insulina y eventualmente un aumento de hormonas contraregularadoras (glucagon, catecolaminas y hormona del crecimiento) esto último cobra especial trascendencia en situaciones de stress físico como pueda ser la existencia de una enfermedad intercurrente en la que se produce una activación de la lipasa tisular hormonodependiente, este enzima como su nombre indica, tiene una actividad regulada por factores hormonales, de manera que la insulina inhibe su actividad y las hormonas contrareguladoras la aumentan (Newsholme y Leech, 1983). En la diabetes, el déficit de insulina y el aumento de las hormonas contrareguladoras va a determinar una lipolisis a nivel del tejido adiposo, con producción aumentada de ácidos grasos que van a ser

transportados en circulación por la albúmina. Estos ácidos grasos van a ser utilizados como sustrato energético en el tejido muscular y en parte van a llegar al hígado donde tras atravesar la membrana citoplasmática, el hepatocito los va a utilizar para la resístensis de triglicéridos que exportará de nuevo a la circulación en forma de VLDL. La entrada de ácidos grasos al interior del hepatocito es un fenómeno concentración dependiente y por tanto no depende de la concentración de insulina, sino de la propia concentración de ácidos grasos. El hígado, además, se va a ver expuesto a un aumento en la concentración de glucosa, producto por un lado de la ingesta alimentaria y una inadecuada metabolización periférica de la misma debido a la disminución de la acción de la insulina, esa glucosa en el hígado va a ser transformada en acetil-CoA y va a ser metabolizada por la vía de las pentosas fosfato, determinando así el sustrato metabólico necesario para la producción de ácidos grasos a partir de carbohidratos, esos ácidos grasos son posteriormente esterificados con glicerol dando lugar a triglicéridos (Newsholme y Leech, 1983). Es evidente que todos estos procesos son activados por la insulina y que por tanto no tenían por qué presentarse en el paciente diabético. Hay que tener presente que estos pacientes no presentan un déficit absoluto sino relativo en cuanto a su acción, ya que con gran frecuencia lo que determina es la resistencia a la misma y esos niveles de insulina pueden estar incluso aumentados por encima de la normalidad, (Castillo et al, 1983) esa insulina es la que favorecería esa producción endógena de triglicéridos. Por otro lado los triglicéridos tanto endógenos, en forma de VLDL como los exógenos recién adquiridos por la dieta para ser metabolizados periféricamente necesitan el concurso de la enzima lipo-

protein-lipasa, este enzima va a determinar la hidrólisis de esos triglicéridos en ácidos grasos y monoacilglicéridos que de esta forma se incorpora al adipocito o a la célula muscular, de hecho la lipoprotein-lipasa es especialmente abundante en el endotelio vascular de los capilares presentes en los tejidos adiposo y muscular; este enzima lipoprotein-lipasa es activada alostéricamente por la insulina, el déficit de insulina va a determinar una inadecuada actividad de dicha enzima y por tanto un retardo importante en el aclaramiento de triglicéridos que van a permanecer en circulación determinando hipertrigliceridemia (Newsholme y Leech, 1983).

Por estos dos mecanismos se puede explicar por qué los pacientes diabéticos presentan hipertrigliceridemia lo que por otra parte es un hallazgo ampliamente extendido tanto en estudios clínicos como experimentales y se ve confirmado por los resultados obtenidos en el paciente de edad con patología asociada

2.3.- HDL-Colesterol

Como pudimos observar en el capítulo anterior, el HDL-Colesterol se encuentra más descendido en pacientes diabéticos que en controles, y esto de manera significativa. La gran mayoría de los autores consultados coinciden al afirmar el descenso de dicha fracción lipídica en el grupo de pacientes diabéticos (Moreno y Pato, 1987; Fernández Cruz et al 1972), aunque otros no encuentran variaciones a la hora de comparar los dos grupos (Gómez y Pachón, 1983; Aguado et al, 1987).

Este descenso en los niveles de HDL-Colesterol se hace unánime cuando se estudia la NIDDM (Betteridge, 1984; Reaveu, 1981; Scherntaner et al, 1983; Ganda, 1981; Ascano et al, 1982) aunque hay autores que no encuentran diferencias entre los niveles de HDL-Colesterol en la NIDDM y el grupo control (Nikkila, 1981). Sin embargo los resultados se diversifican a la hora de enjuiciar las variaciones sufridas por los valores del HDL-Colesterol entre pacientes diabéticos insulin dependientes y controles, mientras algunos siguen afirmando que la IDDM se comporta igual que NIDDM, es decir, con niveles descendidos de HDL-Colesterol (Schernthaner et al, 1983; Barba et al, 1985) si bien este último autor sólo encontró valores descendidos en aquellos pacientes que se encontraban descompensados desde el punto de vista hidrocarbonado. Otro amplio grupo de autores no encuentran diferencias entre este grupo de pacientes diabéticos (IDDM) y el grupo control (Winocour et al, 1986;

repaldi et al, 1986 ; Strobl et al, 1985) e incluso otros encuentran valores más aumentados en el grupo de pacientes diabéticos (Betteridge, 1984).

Por lo que respecta a la influencia del tratamiento insulínico sobre esta fracción lipídica, aquel parece actuar aumentando los niveles en el grupo de pacientes que reciben tratamiento insulínico (Lewis, 1981). Otro grupo de autores no encuentran diferencias significativas entre los pacientes diabéticos en tratamiento con insulina y el grupo control (Volgelberg y Meureurs, 1986; Eckel et al, 1981; Kasama et al, 1987). Durrington, (1980) encuentra valores aumentados de HDL-Colesterol en pacientes diabéticos en tratamiento con insulina al compararlos con un grupo de pacientes no tratados con insulina.

En la diabetes el descenso en los niveles de HDL se podría explicar por un aumento del catabolismo de la HDL secundario a la glucosilación de la Apolipoproteina A-1 y la mayor velocidad de liberación de componentes de HDL (Winocour et al, 1986).

También se podría explicar este descenso en los valores de HDL-Colesterol por un descenso en el flujo lipídico desde las lipoproteinas ricas en triglicéridos (quilomicrones, remanentes de los quilomicrones, VLDL y IDL) hasta la HDL (Nikkila, 1978).

Por otra parte se ha descrito la existencia de una relación inversa entre los niveles de HDL y los niveles de insulina en pacientes diabéticos tipo II (Uusitupa et al, 1986)

Otro factor que está en relación con los bajos niveles de HDL en la Diabetes Mellitus tipo II es el aumento de la actividad de la lipasa hepática que se aprecia en estos pacientes (Harno et al, 1980).

Como vimos en la introducción del presente trabajo, la tasa de HDL-C está en relación inversa con el riesgo de padecer patología isquémica.

Nuestros hallazgos vendrían a justificar, de alguna manera, la facilidad en la presentación de determinadas complicaciones cardiovasculares en los diabéticos, en relación con los bajos niveles plasmáticos de HDL-colesterol encontrados.

2.4.- LDL-Colesterol

Como quedó de manifiesto en el capítulo de resultados no encontramos diferencias entre diabéticos y controles por lo que respecta al LDL-Colesterol. La bibliografía, al igual que ocurre con el resto de las fracciones lipídicas es amplia y contradictoria, para algunos autores los niveles de LDL-Colesterol se encuentran elevados en la diabetes mellitus si se compara con el grupo control (Moreno y Pato, 1987; Aguado et al, 1987), otros no encuentran diferencias significativas entre ambos grupos (Schernthaner et al, 1983), e incluso otros autores hallan valores descendidos de LDL-Colesterol (Fernández Cruz et al, 1972).

En los pacientes diagnosticados de IDDM la mayoría de los autores no encuentran diferencias significativas entre los pacientes diabéticos y el grupo control, (Winocour et al, 1986; Strobl et al, 1985), por el contrario otros encuentran valores aumentados (Barba, 1985).

El tratamiento del paciente diabético parece influir en el sentido de aumentar los niveles de LDL-Colesterol, presentando los valores más elevados los pacientes diabéticos con tratamiento insulínico, niveles más descendidos presentan los pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales que a su vez presentan valores más elevados que los que solo realizaban dieta, todos ellos presentaban más aumentados de LDL-Colesterol

que el grupo control (Kasama et al, 1987). Eckel et al, (1981) no encuentra diferencias significativas entre los diabéticos en tratamiento insulínico y controles, por el contrario Vogelberg y Meuers (1986) encuentran niveles más bajos en diabéticos tratados con insulina que en controles.

El metabolismo de las lipoproteínas de baja densidad se puede afectar en la Diabetes Mellitus por distintos mecanismos. En experimentos "in vitro" utilizando células en cultivo (Chait et al, 1979), y células recien aisladas de sujeto sometidos a hiperinsulinización con mantenimiento de la euglucemia (Mazzone et al, 1984), muestran que la insulina incrementa la actividad del receptor de LDL. Este efecto es independiente de la concentración de glucosa, y al parecer la insulina incrementa el número de receptores sin que se modifique su afinidad (Chait et al, 1979). Además, la unión de la LDL a su receptor se reduce cuando las células han sido incubadas en suero de pacientes diabéticos, lo que se ha atribuido a cambios en la membrana plasmática que afecta a la función del receptor de LDL (Lopes-Virella et al, 1985). En concordancia con estos estudios in vitro está el hecho de que la insulina estimula el aclaramiento de LDL marcada cuando se inyecta a sujetos voluntarios. Teniendo en cuenta que en el paciente diabético de edad avanzada se produce una hiperinsulinemia para contrarrestar la insulino-resistencia, se provocaría una mayor actividad del receptor de LDL y un mayor número de los mismos, lo que acarrearía un mayor aclaramiento de los mismos. Por el contrario la hiperglucemia induciría una peor unión de la LDL a su receptor con lo cual contrarrestaría los efectos anteriormente descritos y al mismo tiempo explicaría en cierto modo nuestros resultados

2.5.- Fosfolípidos

Ya vimos en el capítulo de resultados que no existían diferencias significativas entre los pacientes estudiados e incluidos en ambos grupos (diabéticos con patología asociada y controles con similar patología) en cuanto a los niveles de fosfolípidos.

Los fosfolípidos desarrollan varias funciones bien conocidas. Así, de una parte, son el componente principal de las membranas celulares y por ello desempeñan un trascendente papel de compartimentación y de barrera para los productos del metabolismo. De otra parte, en cuanto al transporte de lípidos, juegan un papel semejante, en sus efectos, a las HDL, transportando lípidos (fundamentalmente Colesterol) desde la periferia hasta el hígado. Estas dos funciones justifican la creencia de que poseen un poder antiaterógeno, semejante a las HDL. Sin embargo, hasta ahora, del contenido total de fosfolípidos en suero no se ha podido deducir la situación metabólica o el patrón genético lipoprotéico del sujeto (Kostner, 1983).

Son sin duda los fosfolípidos la fracción lipídica menos estudiada en general y también en la relación entre el metabolismo lipídico y Diabetes Mellitus. Ello, probablemente, porque hasta hace poco tiempo, la medición de los niveles de fosfolípidos séricos era complicada y precisaba de mucho tiempo, e incluso resultaba peligrosa al tener que trabajar con

ácido perclórico concentrado y H_2O_2 al calor, lo que requiere medidas especiales de precaución. Por ello, últimamente se han venido imponiendo cada vez más las determinaciones enzimáticas de los fosfolípidos séricos, que han facilitado su medida.

En cuanto a la relación entre las tasas de fosfolípidos y la Diabetes Mellitus, son escasisimos los trabajos que hemos encontrado. De una parte, Jos et al, (1985), no encuentra diferencias al comparar los valores obtenidos en niños y niñas diabéticos menores de 12 años con controles de edad y peso semejantes. Este autor únicamente encuentra diferencias al estudiar el grado de compensación en la diabetes, en el sentido de apreciar un aumento de las tasas de fosfolípidos en aquellos niños diabéticos mayores de 12 años con peor control metabólico al compararlos con el grupo control. Por otra parte Braunsteiner et al, (1966) encuentra tasas más elevadas de fosfolípidos en diabéticos en tratamiento insulínico al compararlo con sujetos normales (controles).

Nosotros no hemos encontrado diferencias entre diabéticos y controles encuanto a los fosfolípidos. Ello no debe sorprender, a la vista de los criterios actualmente aceptados de la escasa capacidad aterogénica atribuida a dicha fracción lipídica, hasta el extremo de que hasta hoy se ha privado de importancia a los fosfolípidos como indicadores de riesgo para la aterosclerosis e infarto de miocardio. Pero hay más, ya comentabamos anteriormente que la insuficiencia respiratoria con hipoxemia cursa con un descenso de las tasas plasmáticas de las fracciones lipídicas (excepto ácidos grasos libres), afectando de manera importante a los fosfolípidos, interpretán-

dose dicho descenso plasmático como respuesta a su mayor atrapamiento pulmonar (Higuera Torres-Puchol et al, 1976; Higuera Torres-Puchol, 1976). Por ello, y habida cuenta de que tanto los pacientes diabéticos como los controles presentaban, en un amplio porcentaje, enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada, cursando con hipoxemia es comprensible que mantenga niveles similares y además bajos. En nuestros pacientes, el tratamiento tanto insulínico como la enfermedad de base, eleva los niveles en ambos grupos, aunque la elevación es del mismo rango y sin significación estadística, lo que puede interpretarse como debido a la compensación de la enfermedad intercurrente y no de la Diabetes.

Finalmente, y teniendo en cuenta que las lipoproteinas aterógenas (LDL y IDL) contienen la misma cantidad de fosfolípidos por unidad de masa que las HDL antiaterógenas, el ascenso de cualquiera de las fracciones específicas se traducirá en un aumento de los niveles de fosfolípidos séricos mientras que si desciende alguna fracción también desciende los fosfolípidos. Si nuestros pacientes tenían una elevación, aunque no significativa de la LDL y un descenso de las HDL, las tasas de fosfolípidos no deberían de modificarse, como así ocurre. Al mejorar el cuadro y elevarse discretamente la HDL también se elevarían, como ocurre, los fosfolípidos séricos.

2.6.- Apolipoproteina A

Como pudimos comprobar en el capítulo anterior la apolipoproteina A se encuentra más aumentada en el grupo de pacientes control que en el grupo de pacientes diabéticos.

La bibliografía, por lo que respecta a la apolipoproteina A, es mucho más reducida e igual de discrepante que en apartados anteriores y así, algunos autores encuentran valores más descendidos de Apo A_1 y Apo A_2 tanto en diabéticos insulindependientes como no insulin dependientes, si se compara con el grupo control, (Schernthaner et al, 1983), por el contrario, otros autores no encuentran diferencias significativas entre los niveles de Apo A entre pacientes diabéticos y controles (Strobl et al, 1985; Barba et al, 1985), sin embargo otro grupo de trabajos encuentran niveles aumentados de Apo A en diabéticos si se compara con grupos controles y de esta forma Eckel et al, (1981), observa niveles más aumentados de Apo A_1 en diabéticos varones que en controles del mismo sexo de manera significativa, en mujeres aunque los niveles también eran mayores en diabéticos que en controles, aquí no se llegaba a la significación estadística; la Apo A_2 se encontraba más aumentada en controles que en diabéticos pero solo de manera significativa por lo que respecta a las mujeres. Bittolo et al, (1984) encuentra niveles más aumentados de Apo A_1 y A_2 en diabéticos tipo II que en controles. Jos et al, (1985) observa tanto en niños como niñas diabéticos menores de 12 años que no hay diferencias sig-

nificativas por lo que respecta a los niveles de Apo A1 al compararlos con un grupo de niños de edad y sexo semejantes.

El comportamiento que sigue la Apolipoproteina A es similar a la que se observa para las lipoproteinas de alta densidad, cosa por parte lógica si se tiene en cuenta que la concentración de Apolipoproteina A es mayoritaria en las mismas y casi nula en el resto de los lipoproteinas si hacemos excepción de los quilomicrones.

En la Diabetes Mellitus tipo II se ha observado tambien una alteración cualitativa en cuanto a su composición lipídica, en el sentido de un enriquecimiento de Triglicéridos (Briones et al, 1984), una depleción de apolipoproteina A (Scherntaner et al, 1983) y una relación Colesterol/proteína aumentaba (Gabor et al, 1980).

Tampoco se puede excluir que la Apolipoproteina A presente en las HDL se glicosile y ello determine un aumento en su catabolismo como se ha visto en la Diabetes experimentalmente inducida, aunque la significación de este hallazgo no pueda directamente extrapolarse a la Diabetes en el hombre.

2.6.- Apolipoproteina B

La Apolipoproteina B se comporta igual que la apolipoproteina A es decir con niveles más aumentados en controles que en diabéticos.

La bibliografía como siempre es contradictoria, mientras algunos autores afirman encontrar niveles más disminuidos de Apo B en pacientes diagnósticados de IDDM que en controles (Winocour et al, 1986), otros, no encuentran diferencias significativas para el mismo grupo de pacientes (Strobl et al, 1985). (Scherntaner et al, 1983) tampoco encuentra diferencias significativas tanto para la IDDM y NIDDM; por el contrario, otros encuentran valores más aumentados de Apo B en el grupo de pacientes diabéticos que en controles y así Jos et al, (1985) en niños y niñas diabéticos de más de 12 años de edad, observa valores más aumentados en diabéticos que en controles no observando diferencias significativas en el grupo de niños de menos de 12 años. Barba et al (1985), en pacientes diagnosticados de IDDM descompensados encuentra niveles más elevados de Apo B en estos pacientes que en controles y sin diferencias significativas en el grupo de pacientes diabéticos compensados que en controles, es decir, con una glucemia inferior a 140. Así mismo, Bittolo et al, (1984) observa niveles más elevados de Apo B en diabéticos tipo I con control metabólico estable de la diabetes que en controles.

Además de los cambios cuantitativos en las VLDL se han descrito cambios cualitativos en la composición de lípidos y apolipoproteinas de dichas partículas en la Diabetes Mellitus, así se ha caracterizado un aumento en el tamaño de la partícula de VLDL por un mayor acumulo de triglicéridos (Taskinen et al, 1986); lo anteriormente expuesto se puede explicar por un aumento excesivo en la producción de VLDL en relacción con la producción de Apo B (Betteridge, 1989) lo cual está en perfecta concordancia con los niveles de Apo B similares o incluso más bajos encontrados en nuestra casuística

2.7.- Influencia del tratamiento insulínico

Como se puede observar en el capítulo de resultados las fracciones lipídicas que sufren variación por la influencia del tratamiento insulínico son, el colesterol en el grupo de pacientes diabéticos en el sentido de aumento de sus niveles plasmáticos, (aunque dichos niveles no lleguen a alcanzar valores considerados como patológicos), los triglicéridos se elevan en el grupo control aunque estos sean siempre inferiores al grupo de pacientes diabéticos, incluso después de dicha elevación y siempre niveles considerados como normales.

Por lo que respecta al HDL-Colesterol, se observa un aumento significativo en el grupo de pacientes diabéticos, de tal manera que llegan a igualar prácticamente los niveles observados en el grupo control. El LDL-Colesterol se comporta de igual manera en diabéticos y controles, elevando sus cotas prácticamente igual en ambos grupos. Como era previsible, el cociente entre ambas lipoprotéinas desciende de manera significativa en el grupo de pacientes diabéticos. Los fosfolípidos séricos aumentan sus valores de manera significativa y prácticamente de una manera similar en ambos grupos. Por lo que respecta a las apolipoproteinas, la apolipoproteina A eleva sus niveles plasmáticos en ambos grupos, llegando los niveles de apolipoproteina A en el grupo de pacientes diabéticos en el momento del alta hospitalaria a igualar los niveles que presentaban los pacientes control en el momento de su ingreso hos-

pitalario. La apolipoproteina B se comporta de igual manera pero las elevaciones que presentan no son estadísticamente significativas. El cociente entre ambas apolipoproteinas se comporta de manera no significativa, descendiendo sus valores en ambos grupos de pacientes.

Resumiendo lo anteriormente expuesto, las fracciones lipídicas que aumentan sus valores tras el tratamiento son: colesterol total y HDL-Colesterol en el grupo de pacientes diabéticos; triglicéridos, en el grupo control y LDL-Colesterol, fosfolípidos séricos y Apolipoproteina A en ambos grupos de pacientes.

Parece ser un hecho incuestionable que un buen control de la diabetes mellitus, desde el punto de vista hidrocarbonado, mejoraría los graves problemas arterioescleróticos que presentan dichos pacientes, y así la Sociedad Europea de Aterosclerosis (1986) afirma que la reducción del riesgo coronario en la diabetes se basa en un buen control metabólico de la misma. Roe y Walsh, (1969), al estudiar niños diabéticos que no seguían ningún tipo de tratamiento, encontraron anormalidades en la composición lipoproteica, mejorando dichas alteraciones con el tratamiento insulínico y dieta. Monnier y Ziegler, (1988) confirman dicha hipótesis, aunque no mencionan el tipo de tratamiento utilizado.

Como hemos visto en la introducción del presente trabajo, el HDL-Colesterol es un buen predictor del riesgo de aterosclerósis y hay un gran número de trabajos en los que rela-

ciona el grado de control metabólico en la diabetes mellitus con los niveles de HDL-C y así Michael et al, (1979) observa que, independientemente del tratamiento seguido, la normalización de la glucemia eleva los valores de HDL-C. Lewis, (1981) afirma que los diabéticos sin tratamiento dieron niveles bajos de HDL-C y que estos aumentan durante el mismo. Colwell y Lopes-Virella, (1978) al hacer un estudio del HDL-C indica que los niveles más bajos de dicha lipoprotéina la presentan los diabéticos tipo II, dichos niveles van aumentándo paulatinamente desde los diabéticos tipo I mal controlados a los diabéticos tipo I con buen control metabólico que a su vez muestran valores más descendidos que el grupo control. Por el contrario Soler, (1986) encontró que los valores más descendidos los presentan los diabéticos tipo I y que estos se normalizan tras el control metabólico de la Diabetes Mellitus. En diabéticos tipo II no encuentra diferencias por lo que respecta al HDL-C. Calvert et al, (1978) y Stanton, (1978) afirman que el HDL-C está más descendido en diabéticos que siguen tratamiento con antidiabéticos orales que en aquellos que lo siguen con insulina.

Otros autores amplían el campo de la investigación no sólo a las HDL-C sino a otras fracciones lipídicas y así Goikolea et al, (1986) estudia 10 diabéticos insulin-dependientes y analiza el efecto de la estricta normalización de la glucemia en 24 horas, comprobando que tanto el colesterol como los triglicéridos descienden de manera significativa no encontrando modificaciones en lo concerniente al HDL-C. Lopes-Virella et al (1983) estudia el efecto de la normalización de la glucemia en 55 pacientes, diagnosticados de diabetes mellitus, observando con el colesterol total, triglicéridos, LDL-C y Apo B des-

tienden sus valores de forma significativa, mientras que el HDL-C y Apo A_1 se comportan de forma inversa al anterior también de manera significativa.

A continuación reseñaremos algunos trabajos en los que se observan las modificaciones del metabolismo lipídico según el tratamiento utilizado para el control de la diabetes mellitus. Y así Pietri et al,(1980) estudian 23 diabéticos tipo I de los cuales 9 trata con infusión subcutánea contínua de insulina y 14 con terapia convencional de insulina, observando como el colesterol total y LDL-C disminuyen de manera significativa en los que recibieron el primer tipo de tratamiento mientras que, los triglicéridos disminuyeron en ambos grupos y el HDL-C no se modificó. Pheifer et al (1983) estudia 34 diabéticos diagnosticados de NIDDM de los cuales, 12 seguían tratamiento insulínico y 22 con antidiabéticos orales, tanto el colesterol como los triglicéridos disminuyeron en ambos grupos pero sólo de manera significativa en los que habían seguido tratamiento con antidiabéticos orales, los diabéticos tratados con placebo no modificaron sus valores de lípidos. Stalenhoef et al (1978) observa como los triglicéridos están más aumentados en los pacientes que reciben terapia oral que en aquellos que reciben tratamiento insulínico, la LDL se comporta de manera inversa y el HDL-Colesterol no se modifica. Gunnarsson et al (1987) observa en diabéticos tipo I elevaciones de colesterol, triglicéridos y LDL-Colesterol aunque ésta de manera no significativa conforme los pacientes estan peor controlados el HDL-Colesterol se comporta de manera inversa a los anteriores. Vidal et al (1983) encuentra en diabéticos tipo II elevaciones en las tasas de HDL-Colesterol en pacientes en tratamiento in-

sulínico si se compara con los que recibieron tratamiento oral.

En nuestra casuística, los pacientes diabéticos no sólo estaban sometidos a tratamiento insulínico sino que, como queda reflejado en diferentes apartados de este trabajo, además seguían tratamiento para las diferentes enfermedades asociadas que padecían. El grupo control seguía un tratamiento similar para las patologías que presentaban, exceptuando el tratamiento insulínico.

De toda la medicación, a la que fueron sometidos los dos grupos de pacientes, quizás sean los diuréticos los que tengan una mayor incidencia sobre el metabolismo lipídico en el sentido de elevaciones de triglicéridos, colesterol total y LDL-Colesterol, produciendo pequeñas variaciones en las HDL-Colesterol en pacientes tratados con tiazidas; la furosamida influirá aumentando los niveles de LDL-Colesterol y disminuyendo los de HDL-Colesterol (Culter, 1983) aunque el efecto de la furosamida sobre la LDL-Colesterol no es compartida por otros autores, que no encuentran modificaciones en los valores de LDL-Colesterol en pacientes tratados con furosemida (Bloomgarden et al, 1984).

Como queda expuesto anteriormente, el tratamiento insulínico aumenta los valores de la HDL quizás por una mayor formación de sus constituyentes. El colesterol aumenta de manera significativa sólo en el grupo de pacientes diabéticos, este aumento se podría explicar porque la insulina activa la HMG-reductasa enzima clave en la síntesis de colesterol (Newsholme y Leech, (1983). Los triglicéridos sólo se incremen-

tan en el grupo control, este aumento en sus valores séricos se puede atribuir al efecto de los diuréticos sobre el metabolismo lipídico, como quedó anteriormente explicitado, en el grupo de pacientes diabéticos no se aprecia dicho aumento porque la insulina al activar a la lipoprotein-lipasa estimula el aclaramiento de los triglicéridos contrarestando el efecto de los diuréticos. Las LDL-Colesterol aumentan en ambos grupos, dicho aumento quizás sea debido a efecto de los diuréticos. Los fosfolípidos séricos al aumentar los constituyentes lipoprotéicos que contienen en una mayor proporción condiciona un aumento en dicha fracción lipídica.

2.8.- Sexo

Como pudimos comprobar en el apartado anterior, la única fracción lipídica que sufre variación con respecto al sexo son los triglicéridos, en el sentido de un aumento en los niveles de triglicéridos en mujeres con respecto a los varones en el grupo de pacientes diabéticos.

Diferentes autores al hacer un estudio comparativo entre varones y el grupo control y hembras y otro grupo control del mismo sexo observan algunas diferencias significativas con los resultados obtenidos de ambas comparaciones y así Taylor et al, (1981) observa como el colesterol total se eleva de manera significativa en el grupo de pacientes diabéticos varones mientras que dicha elevación no es significativa en mujeres, no encontrando diferencias entre ambas comparaciones para el resto de los parámetros estudiados, (triglicéridos, HDL-Colesterol y Apolipoproteina A_1). Ganda, (1980) encuentra valores más disminuidos de HDL-Colesterol en mujeres que en varones en los pacientes diabéticos. Eckel et al, (1981) tan sólo encuentra diferencias significativas por lo que respecta a la Apolipoproteina A en el grupo de pacientes diabéticos varones con respecto al grupo control, no siendo significativa para las mujeres diabéticas dicha comparación. La Apolipoproteina A_2 se encuentra más elevada en las mujeres control que en las diabéticas, no siendo significativa esta comparación para los varones. Jos et al, (1985) encuentra valores más aumentados de tri-

glicéridos en niñas que en niños de menos de 12 años de edad ambos con un mal control metabólico, por el contrario los niños de más de 12 años de edad presentan niveles más elevados que las niñas de edad comparable y ambos con un mal control metabólico.

Está muy generalizada, entre diferentes autores, la hipótesis de que el sexo femenino está menos expuesto al riesgo de patología aterosclerótica y como consecuencia a alteraciones en el metabolismo lipídico, quizás porque estuviera menos expuesto a los factores de riesgo que lo condicionan. En la actualidad, con la incorporación de la mujer al campo del trabajo con el stress físico y psíquico que ello condiciona, los hábitos tóxicos, como por ejemplo el tabaco, antes hábito casi exclusivo del hombre, hace que dicho riesgo se vaya igualando y en la actualidad no existan prácticamente diferencias entre ambos sexos. Así, la presentar unos factores de riesgo semejantes al varón y con tasas de triglicéridos superiores, no resulta extraño, como ya comenzamos a apreciar en clínica, el incremento de casos de enfermedad aterosclerótica en mujeres y todas las complicaciones secundarias.

VII.- CONCLUSIONES

VII.- CONCLUSIONES

1.- Hemos estudiado el perfil lipídico en pacientes diabéticos descompensados de edad con patología asociada, comparando los resultados con un grupo de pacientes con igual patología pero sin diabetes. El estudio se ha realizado en ambos grupos durante su hospitalización, condicionada habitualmente por la descompensación de la enfermedad base.

2.- Los pacientes diabéticos descompensados de edad presentan una tasa de triglicéridos elevada y un descenso de HDL-Colesterol ambos con significación estadística, no existiendo diferencias significativas en el resto de las fracciones lipídicas.

3.- Tanto la Apo-A como la Apo-B se encuentran más bajas en pacientes diabéticos con patología asociada que en controles con idéntica patología. Los cocientes LDL-Colesterol/HDL-Colesterol y Apo-B/Apo-A no se modifican de manera significativa.

4.- Tras tratamiento insulínico se aprecian precozmente variaciones en el pérfil lipídico y sobre todo en el HDL-Colesterol de forma específica.

5.- Tras compensación mediante tratamiento insulínico se produce un aumento del colesterol y del HDL-Colesterol. Asimismo, y como era de esperar el cociente LDL-Colesterol/HDL-Colesterol disminuye en los pacientes diabéticos y no en los controles.

6.- Por otra parte, en los pacientes del grupo control, que recordemos presentaban patología asociada aunque sin diabetes, el tratamiento médico de la propia patología asociada se traduce en un ligero incremento de las tasas de triglicéridos y de LDL-Colesterol, aunque manteniéndose dentro de niveles normales.

7.- Tras el período de hospitalización y compensación de la enfermedad de base, la Apo-A se eleva tanto en pacientes del grupo control como en los diabéticos, si bien en estos últimos el incremento es de menor entidad. La Apo-B no se modifica en ningún grupo.

8.- A la vista de nuestro datos, podría interpretarse como de mayor especificidad, en cuanto a predicción de riesgo vascular en diabéticos descompensados de edad el cociente LDL-Colesterol/HDL-Colesterol que el Apo-B/Apo-A, al contrario de lo que ha venido siendo preconizado por diversos autores.

9.- Las alteraciones lipídicas encontradas, unidas a la hiperglucemia en pacientes diabéticos descompensados de edad, probablemente acreciente el riesgo aterogénico. Si además tenemos en cuenta otros factores de riesgo sumatorios (obesidad, HTA, etc...) presentes en un gran número de pacientes diabéticos añosos el riesgo debe ser aún mayor.

10.- Parece evidente, en función de los resultados obtenidos, que hay que continuar profundizando en el conocimiento del mecanismo íntimo de las alteraciones del metabolismo lipídico en el paciente diabético no insulin dependiente.

VIII.- BIBLIOGRAFIA

VIII.-BIBLIOGRAFIA

1.- AGUADO GUERRERO, F.; VALDIVIESO FELICES, P.; ESCOBAR CASTELLON, J.L. et al. (1987).
Diabetes
Factores de riesgo vascular.
Ponencias V Reunión Científica de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna, Cadiz 1987. Diputación Provincial de Cadiz. pp.111-143.

2.- ANDRES, R. (1971)
Aging and Diabetes.
Med. Clin. North. Am., 55, 835-846

3.- ASCANO, J.F.; SERRANO, S.; CARMENA, R. (1982)
Lipoproteinas de alta densidad.
Pathos., 40, 56-75.

4.- BARBA CHACON,A.; MANGAS ROJAS,A.; GARCIA ROJAS,J. et al. (1985).
Alteraciones de las concentraciones plasmáticas de apolipoproteínas A, A_1 y B en la diabetes mellitus insulin dependiente.
Endocrinología., 32, 120.

5.- BARBERIA LAYANA, J.J.; MONCADA LORENZO, E.; SALVADOR RODRIGUEZ, J.; et al. (1979).
Diabetes Mellitus e hiperlipemia.
Rev. Med. Univ. Navarra., 23, 20-23.

6.- BARRET-CONNER, E.; ORCHAD, T. (1985).
Diabetes and heart disease.
En: National Diabetes Data Group.
Diabetes in America. Bethesda, MD, U.S. Department of Health and Human Services.

7.- BETTERIDGE, D. J. (1984).
Diabetes lipids and atherosclerosis.
Practical diabetes., 1, 26-30.

8.- BETTERIDGE, D.J. (1989)
Lipids, diabetes, and vascular disease. The time to act.
Diabetic, 6, 195-218.

9.- BIERMAN, EL.; BRUNZELL, J.D. (1978).
Interrelation of atherosclerosis, abnormal lipid metabolism and diabetes mellitus.
En: Katzen HM, Mahler RJ
Diabetes, obesity and vascular disease: metabolic and molecular interrelationships. New York, Jhon Wiley and Sons. Part I.pp 187-210.

10.- BITTOLO, B.G.; CAZZOLATO, G.; AVOGARO, P. (1984).
Lipids, lipoproteins and apolipoproteins in type I (insulin-dependent) and Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus.
Acta Diabetol. Lat., 21, 315-324.

11.- BLOOMGARDEN, Z.T.; GINSBERG-FELLNER, F.; RAYFIELD, E.J. et al. (1984).
Elevated hemoglobin A(1C) and low-density lipoprotein cholesterol levels in Thiazide-Treated diabetic patients.
Am. J. Med., 77, 823-827.

12.- BRADBY, G.V.H.; VALENTE, A.J.; WALTON, K.W. (1978).
Serum high-density lipoproteins in peripheral vascular disease.
Lancet., 16, 1271-1274.

13.- BRAUNSTEINER, H.; SAILERS, S.; SANDHOFER, F. (1966).
Plasmalipide bei pattienten mit Diabetes Mellitus.
Klin. Wschr., 44, 116.

13.- BRIONES, E.R.; MAO, S.J.T.; PALUMBO, P.J. et al. (1984).
Analysis of plasma lipids and apolipoproteins in insulin-dependet and non-insulin-dependent diabetics.
Metabolism., 33, 42-49.

14.- CAHILL, G.F. (1988).
Beta-cell deficiency, insulin resistance, or both?.
New. Eng. J. Med., 318, 1268-1270.

15.- CALVERT, G.D.; GRAHAM, J.J.; MANNIK, T. et al. (1978).
Effects of therapy on plasma-high-density-lipoprotein-cholesterol concentration in Diabetes Mellitus.
Lancet., 8, 66-68

16.- CANO, M.D. (1989).
Influencia de los factores dietéticos en los niveles de Apolipoproteinas A y B.
Tesis Doctoral. Universidad de Granada.

17.- CARMENA, R. (1984).
Lipoproteinas y aterosclerosis coronaria.
N. Arch. Fac. Med., 42, 116-119

18.- CARMENA, R.; GRANDE, F. (1968).
Alteraciones del metabolismo de los lípidos en la diabetes.
Rev. Clin.Esp., 108, 85-99.

19.- CASTILLO, M.; SCHEEN, A.J.; PAOLISSO, G. et al. (1987)
The addition of glipizide to insulin therapy in type 2 diabetic patients with secundary failure sulfonylureas is useful only in the presence of a significant residual insulin secretion.
Acta Endocrinol., 116, 364-372.

.- CASTILLO, M.; SCHEEN, A.J.; LE FEBURE
Insulin-induced glucose diaposal and liver glucose output after glucagon in type 2 diabete patients treated with either insulin or insulin + glipizide.
Diab. Nutr. Metab. (En prensa).

21.- CASTILLO, M.; NEMERY, A.; VERDIN, E. et al. (1983)
Circadian profiles of blood glucose and plasma free insulin during treatment with semisynthetic and biossynthetic human insulin and comparison with conventional monocomponent preparations.
Eur. J. Clinic. Pharmacol., 25, 767-771.

22.- CERAMI, A.; VALSSARA, H.; BROWNLEE, M. (1985).
Protein glycosylation and the parthogenesis of atherosclerosis.
Metabolism. 34, 37-44.

23.- CHAIT, A.; BIERMAN, E.L.; ALBERS, J.J. (1979).
Low density lipoprotein receptor activity in cultured human skin fibroblasts. Mechanism of insulin-induced stimulation.
J. Clin. Invest., 64, 1309-1319.

24.- CHAUSSON, Ph.; ATTALI, J.R. (1988).
Diabéte du sujet agé.
Diabete Metabol., 14, 339-346.

25.- CHIPKIN, S.R.; FRID. D.; ALPERT, J.S. et al. (1987).
Frecuencia de isquemia miocárdica indolora durante la prueba de tolerancia al ejercicio en pacientes con y sin diabetes mellitus.
Am. J. Cardiol., 59, 61-65.

26.- CLEMENTS, R.S.; VOURGANTI, B. (1978).
Fatal diabetic ketoacidosis. Major causes and approach to their prevention.
Diab. Car., 1, 314-325.

27.- COLWEL, J.A.; LOPES-VIRELLA, M. (1978).
Lipids and lipoproteins in Diabetes Mellitus.
En: Colwell, J.A. (Director)
Undestanding you Diabetes Mellitus. 184 pag.

28.- CREPALDI, G.; FEDELE, D.; BAGGIO, G. et al. (1986)
Diabete, atherosclerose et lipoproteines.
Diabetologie de l'Hotel Dieu. París, Flamarion 77-93.

29.- CUTLER, R. (1983).
Effect of antihypertensive agents on lipid metabolism.
Amer. J. Cardiol., 51, 628-631.

30.- DAHLEN, G.H.; GUYTON, J.R.; ATTAR, M. et al. (1986).
Asociación entre los niveles de lipoproteína Lp(a), lípidos plasmáticos y otras lipoproteínas y la enfermedad arterial coronaria evidenciada mediante angiografía.
Circulation., 74, 758-765.

31.- DE BACKER, G.; HULSTAERT, F.; DE MUNCK, K. et al. (1986).
Lípidos y apoproteínas séricas en los estudiantes cuyos padres padecieron un infarto de miocardio prematuro.
Am. Heart J., 112, 478-484.

32.- DE FRONZO, R.A. (1979).
Glucose intolerance in aging. Evidence for tissue insensitivity to glucose.
Diabetes., 28, 1095-1101.

33.- DEL RIO VAZQUEZ, A.; VALOR PEREA, R.; RICO LENZA, H. et al. (1978).
Hiperlipoproteinemia en diabéticos con y sin evidencia de aterosclerosis.
Rev. Clin. Esp., 148, 355-359.

34.- DURRINGTON, P.N. (1980).
Serum high density lipoprotein cholesterol in diabetes mellitus: an analysis of factors which influence its concentration.
Clinica Chemica Acta., 104, 11-23.

35.- DURRINGTON, P.N.; HUNT, L.; ISHOLA, M. et al. (1986).
Apolipoproteínas AI y B séricas y lipoproteínas en varones de mediana edad con y sin infarto de miocardio previo.
Brit. Heart J., 56, 206-212.

36.- ECKEL, R.H.; ALBERS, J.J.; CHEUNG, M.G. et al. (1981).
High density lipoprotein composition in insulin-dependent diabetes mellitus
Diabetes., 30, 132-138.

37.- EPSTEIN, F.H. (1967).
Hyperglycemia: A risk factor in coronary heart disease.
Circulation., 36, 609.

38.- EWING, W.; CLARKE, B.F. (1986).
Diabetic autonomic neuropathy: Present insight in future prospects.
Diab. Care., 9, 648-665.

39.- FERNANDEZ CRUZ, A. (Jr.); LOPEZ QUIJADA, C.; FERNANDEZ CRUZ, A. (1971).
Modificaciones del espectro lipídico del suero tras la deprivación de insulina e hipoglucemiantes secretagogos en diabéticos tratados.
Rev. Clin. Esp., 126, 133-142.

40.- FERNANDEZ CRUZ, A.; LOPEZ QUIJADA, C.; DOMINGO GUTIERREZ, A. et al. (1973).
Dinámica de los lípidos en enfermos diabéticos sometidos a tratamiento.
Rev. Clin. Esp., 130, 151-163.

41.- FREEDMAN, D.S.; SRINIVASAN, S.R.; SHEAR, C.L. et al. (1986). The relation of apolipoproteins A-1 and B in children to parental myocardial infection.
New Engl. J. Med., 315, 721-726.

42.- FRIEDWALD, W.T.; LEVY, R.J.; FREDRICKSON, D.S. (1972). Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge
Clin. Chem., 18, 499-505.

43.- FRUCHART, J.C.; BERTRAND, M.; PARRA, H. et al. (1983). Lipoproteínas y apolipoproteínas plasmáticas. Interés de su determinación en el diagnóstico de la arteriosclerosis coronaria.
Pres. Medic., 2, 77-80.

44.- FUH, M.M.T.; SHIEH, S.M. (1987)
Association of low plasma high density lipoprotein (HDL)-cholesterol concentration with documented coronary artery disease in males with non-insulin dependent diabetes mellitus.
Horm. Metabol. Res., 19, 267-270.

45.- GABOR, J.; SPAIN, M.; KALANT, N. (1980).
Composition of serum very low density and high density lipoproteins in diabetics.
Clin. Chem., 26, 1261-1265.

46.- GANDA, O.P. (1980)
Pathogenesis of macrovascular disease in the human diabetic.
Diabetes., 29, 931-942.

47.- GOIKOLEA-OPAWA, I.; CORTAZAR-GALARZA, A.; GARCIA SANCHEZ-GABRIEL, J. et al. (1986).
Efecto de la normalización estricta de la glucemia sobre los parámetros bioquímicos y hemorreológicos en la diabetes insulin dependiente.
Endocrinología., 33, 35-39.

48.- GOLDBERG, A.P.; COON, P.J. (1987)
Non insulin-dependent Diabetes Mellitus in the elderly.
Endocrin. Metabol. Clin., 16, 843-865.

49.- GOMEZ GERIQUE, J.A.; RODRIGUEZ LLACH, J.M.; MORA BRUGUES, I. et al. (1986).
Composición de las lipoproteínas de alta densidad y sus subfracciones. Modificaciones en supervivientes de infarto agudo de miocardio e hiperlipemia.
Med. Clin., 87, 322-325.

50.- GOMEZ MATEOS, J.M.; PACHON DIAZ, J. (1983)
Estudios del Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) en la diabetes mellitus.
Rev. Clin. Esp., 170, 107-113.

51.- GONZALEZ JUANATEY, J.R.; POSE REINO, A.; AMARO CENDON, A. et al. (1986).
Estudio comparativo del colesterol total y sus fracciones lipoproteicas en pacientes con distinta forma de presentación clínica de la enfermedad aterosclerosa coronaria y controles de nuestro medio.
Med. Clin., 86, 838-840.

52.- GONZALEZ JUANATEY, J.R.; POSE REINO, A.; AMARO CENDON, A. et al. (1985).
Influencia de la edad, ejercicio físico y coronaripatía previa sobre el colesterol total y sus fracciones lipoproteicas en diversos grupos de población gallega.
Med. Clin., 84, 260-263.

53.- GONZALEZ SANTOS, P.; HIGUERA TORRES-PUCHOL, J.M. de la.; NUÑEZ CARRIL, L.J. et al (1976A).
Alteraciones de los lípidos séricos en la insuficiencia respiratoria experimental del conejo.
Rev. Clin. Esp., 41, 435-440.

54.- GONZALEZ SANTOS, P.; HIGUERA TORRES-PUCHOL, J.M. de la.; MORENTE CAMPOS, J. (1976B).
Les lipides plasmatiques dans l'insuffisance respiratoire: relation avec l'hypercapnie et l'hypoxemie.
Bull. Europ. Physiopath. Resp., 12, 179-183.

55.- GORDON, D.J. KNOKE, J.; PROBSTFIELD, J.L. et. al. (1986).
Lipoproteína de alta densidad y enfermedad arterial coronaria en varones hipercolesterolémicos: The lipid Research clinics Coronary Primary Prevention Trial.
Circulation., 74, 1217-1225.

56.- GREEN, D.R. (1986)
Acute and chronic complications of diabetes mellitus in older patients.
Am. J. Med., 80, 39-53.

57.- GUNNARSSON, R.; WALLBERG-HENRIKSSON, H.; RÖSSER,S. et al. (1987).
Serum lipid and lipoprotein levels in female type I diabetics: Relationships to aerobic capacity and glycaemic control.
Diabet. Metab., 13, 417-421.

58.- GWILT, D.J.; PETRI, M.; LEWIS, P.W. et al. (1985).
Tamaño del infarto de miocardio y mortalidad en los pacientes diabéticos.
Brit. Heart J., 54, 466-472.

59.- HARNO, K.; NIKKILA, E.A.; KUUSI, T. (1980).
Plasma HDL-cholesterol and post-heparin plasma hepatic endothelial lipase activity: relationship to obesity and non-insulin-dependent diabetes.
Diabetologia, 19, 281.

60.- HARROWER, A.D.B.; CLARKE, B.F. (1976).
Experience of coronary care in diabetes.
Brist. Med. J., 1, 126.

61.- HEYDEN, S. (1986).
Hypercholesterolemia in hypertensives and diabetics. Necessity to control cholesterol levels to prevent ischemic heart disease.
Wien. Med. Wochenschr., 136, 437-442.

62.- HERMAN, W.R.; SINNOCK, P.; BRENNER, E. et al. (1984).
An epidemiologic model for diabetes mellitus: Incidence, prevalence and mortality.
Diab. Care., 4, 367-371.

63.- HIGUERA TORRES-PUCHOL, J.M. (1976).
Alteraciones de los lípidos plasmáticos en la Insuficiencia Respiratoria Experimental.
Actual Med., 60, 276-282.

64.- HIGUERA TORRES-PUCHOL, J.M.; TORO ROJAS,M.; GONZALEZ SANTOS, P. (1976).
Alteraciones pulmonares producidas por la ingestión de colesterol y la inhalación de polvo de talco en el conejo.
Rev. Clin. Esp., 140, 543-547.

65.- JARA. J.; BELLOD, P.; DELGADO, M. et al. (1987).
Valor retrospectivo de los triglicéridos y las lipoproteínas plasmáticas en el infarto de miocardio.
Rev. Clin. Esp., 180, 40-46.

66.- JOS, J.; THEVENIN, M.; DUMONT, G. et al. (1985).
Effet du controle métabolique sur les lipides et lipoproteines plasmatiques dans le diabéte insulino-dépendant de l'enfant et de l'adolescent.
Diabet. Metab., 11, 174-180.

67.- JOVEN, J.; RUBIES-PRAT, J. (1986).
Lipoproteínas de alta densidad y aterosclerosis.
Med. Clin., 87, 468-471.

68.- KANNEL, W.B.; GARRISON, R.J.; WILSON, P.W.F. et al. (1985).
Lipid diabetes in coronary heart disease: Insights from the Framingham study.
Am. Heart J., 110, 1100-1107.

69.- KASAMA, T.; YOSHINO, G.; JWATANI, J. et al. (1987).
Increased cholesterol concentration in intermediate density lipoprotein fraction of normolipidemic non-insulin-dependent diabetics.
Atheroscleoris, 63, 263-266.

70.- KAUKOLA, S.; MANNINEN, V.; HALONEN, P.L. (1980).
Serum lipid with special reference to HDL-cholesterol and triglycerides in young male survivors of acute myocardial infartion.
Act. Med. Scand., 208, 41-43.

71.- KIRSTEIN, P.; OLSSON, A.G. (1979).
High-density lipoprotein and peripheral vascular disease.
Lancet. 20, 154.

72.- KOSTNER, G. (1983)
La importancia de los fosfolípidos en el metabolismo de las grasas y en la medicina de laboratorio.
BMI., 3, 6-7.

73.- KRIEF, B. (1986).
El Médico y la Tercera Edad. Libro Blanco.
1ª ed. Madrid. Gráficas Nilo. 286 pág.

74.- KROLEWSKI, A.S.; KOSINSKI, E.J.; WARRAN, J.H. et al. (1987).
Magnitud y determinantes de la arteriopatía coronaria en la diabetes mellitus insulino dependiente de inicio juvenil.
Am. J. Cardiol., 59, 750-755.

75.- LAAKSO, M.; PYÖRÄLÄ, K.; SARLUND, H. et al. (1986).
Lipid and lipoprotein abnormalities associated with coronary heart disease in patients with insulin-dependent diabetes mellitus.
Arteriosclerosis, 6, 679-684.

76.- LEWIS, B. (1981).
Summary of Discussion.
Diabetes, 30, 88-89.

77.- LEWIS, B.; CHAIT, A.; SIGURDSSON, G. et al. (1978).,
Serum lipoproteins in four european communities.
Eur. J. Clin. Invest., 8, 165-173.

78.- LOPES-VIRELLA, M.F.; SHERER, G.; WOHLTMANN, H. et al. (1985).
Diabetic lipoprotein deficient serum: its effect on low density lipoprotein uptake and degradation by fibroblasts. Mechanism of insulin-induced stimulation.
J. Clin. Invest., 34, 1079-1085.

79.- LOPES-VIRELLA, M.F.; WOHLTMANN, H.L.; MAYFIELD, R.K. et al. (1983).
Effect of Metabolic Control on lipid, lipoprotein, and Apolipoprotein levels in 55 insulin-dependent diabetic patients.
Diabetes, 32, 20-25.

80.- MAHLEY, R.W. (1981).
Cellular and molecular biology of lipoprotein metabolism in atherosclerosis.
Diabetes, 30, 60-65.

81.- MARTIN, E.; JUNOD, J.P. (1973).
Precis de geriatic.
Paris, Masson, pp 254-265.

82.- MASANA, L. (1986).
Avances en el tratamiento de las hiperlipoproteinemias.
En: J.Laporte and J.R.Laporte.
Avances en Terapéutica. Barcelona. Ed. Salvat. 60-69.

83.- MAZZONE, T.; FOSTER, D.; CHAIT, A. (1984).
In vivo stimulation of low density lipoprotein degradation by insulin.
Diabetes, 33, 333-338.

84.- MICHAEL, B.; CAMEJO, M.; JACOBS, J. et al. (1979).
H.D.L. in Diabetes.
Lancet, 20, 155.

85.- MONNIER, L.; ZIEGLER, O. (1988).
Hiperlipoproteinemies et diabète.
Diab. y Metabol., 14, 364-371.

86.- MORENO, E.B.; PATO, C.I. (1987).
Las Diabetes Mellitus.
1 ed. Madrid. Ed. CEA, 388 pág.

87.- NATIONAL DIABETES DATA GROUP. (1979).
Classification and Diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance.
Diabetes, 28, 1039-1057.

88.- NEWSHOLME, E.D. and LECCH, A.R. (1983)
Biochemistry for the medical sciences.
Chichester. John Wiley and Sons. 925 pág.

89.- NIKKILA, E.A. (1981).
High density lipoproteins in diabetes.
Diabetes, 30, 82-87.

90.- NIKKILA, E.A. (1978).
Metabolic and endocrine control of plasma high density lipoprotein concentration.
En: Gotto AM.; Miller, NE.; Oliver, MF.
High density lipoproteins and atherosclerosis. Amsterdam, Elsevier, pp. 177-192.

91.- NOYA, M.; DEL RIO, A.; OYA, J.C. (1973).
Aterosclerosis, lípidos plasmáticos y diabetes. I. Hiperlipoproteinemias en relación con el proceso de aterogénesis.
Med. Clin., 61, 93-109.

92.- OSWALD, G.A.; SMITH, C.C.T.; BETTERIDGE, D.J. et al. (1986).
Determinants and importance of stress hiperglycaemia in non-diabetic patients with myocardial infarction.
Br. Med. J., 293, 917-922.

93.- PALUMBO, P.J.; MELTON, L.J. (1985)
Peripheral vascular disease and Diabetes.
En: Diabetes in America, National Diabetes Data Group. Bethesda, MD U.S. Dpt. of Health and Human Services. pp. 120-138.

94.- PAVON MUÑOZ, M.J.; MARTINEZ MANZANARES, C.; VERA VERA, J. (1986).
Detección de la diabetes mellitus en el anciano.
Geriatrika, 2, 33-38.

95.- PFEIFER, M.A.; BRUNZELL, D.; BEST, J.D. et al. (1983).
The response of plasma triglyceride, cholesterol, and lipoprotein lipase to treatment in non-insulin-dependent diabetic subjects without familial hypertriglyceridemia.
Diabetes, 32, 525-531.

96.- PIEDROLA GIL, G.; GONZALEZ FUSTE, F.; DOMINGUEZ CARMONA, M. et al. (1987).
Medicina Preventiva y Social.Higiene y Sanidad Ambiental.
Tomo II. Madrid. Ed. Amaro, 1058 pág.

97.- PIETRI, A.; DUNN, F.L.; RASKIN, P. et al. (1980).
The effect of improved Diabetic control on plasma lipid and lipoprotein levels.
Diabetes, 29, 1001-1005.

98.- PODOLSKY, S. (1978).
Hyperosmolar nonketotic coma in the elderly diabetic.
Med. Clin. North. Am., 62, 815-828.

99.- PYORALA, R.; LAAKSO, N.; UUSITUPA, M. et al. (1986).
Diabetes and atherosclerosis: An epidemiological view.
Diab. Metab. Rev., 3, 463-524.

100.- RANDRUP, A. (1962).
Direct determinations of plasma triglycerides in descompensated diabetic dogs.
J. Atheroscler. Res., 2, 373-384.

101.- REAVEN, G.M. (1987).
Non-insulin-dependent diabetes mellitus, abnormal lipoprotein metabolism, and atherosclerosis.
Metabolism., 36, 1-8.

102.- ROE, R.L.; WALSH, E.J. (1969).
Lipids and lipoproteins in untreated diabetes.
Lancet, 30, 496.

103.- ROSE, G.; SHIPLEY, M. (1986).
Plasma cholesterol concentration and death from coronary heart disease: 10 year results of the Whitehall study.
Br. Med. J., 293, 306-307.

104.- ROSENSTALK, J.; RASKIN, T. (1986).
Early diabetic nephropathy assessment and potential therapeutic interventions.
Diab. Care, 9, 529-545.

105.- ROWE, J.W.; MINAKER, K.L.; PALLOTTA, J.A. (1983).
Characterization of insulin resistance of aging.
J. Clin. Invest., 71,1581-1587.

106.- RUBIES-PRAT, J. (1986).
Perspectivas en la prevención y tratamiento de la aterosclerosis.
Rev. Clin. Esp., 179, 283-284.

107.- RUBIES-PRAT, J.; MASDEUS, S.; MASANA, L. et al. (1982).
Diabetes mellitus, colesterol-HDL y enfermedad vascular.
Med. Clin., 79, 348-350.

108.- SAUDEK, C.D.; YOUNG, N.L. (1981).
Cholesterol metabolism in diabetes mellitus. The role of diet.
Diabetes, 30, 76-81.

109.- SCHEENN, A.J.; LUYCKX, A.S.; CASTILLO, M. et al (1985).
Role therapeutique des effets extra-pancreatiques des sulfamides hypoglycemiants.
Med. Hyg., 43, 3816-3820.

110.- SCHNEIDER, S.H.; VITUG, A.; RUDERMANN, N.B. (1986).
Atherosclerosis and physical activity.
Diab. Metab. Rev., 1, 513-552.

111.- SCHERNTHANER, G.; KOSTNER, G.M.; DIEPLINGER, H. et al. (1983).
Apolipoproteins (A-I, A-II, B), Lp(a) lipoprotein and lecithin: cholesterol acyltransferase activity in diabetes mellitus.
Atherosclerosis, 49, 277-293.

112.- SEDLIS,S.P.; SCHECHTMAN, K.B.; LUDBROOK, P.D. et al.(1986).
Apoproteínas plasmáticas y severidad de la enfermedad arterial coronaria.
Circulation, 73, 978-986.

113.- SOCIEDAD EUROPEA DE ATEROSCLEROSIS. (1986).
Estrategia para la prevención de la cardiopatía isquémica.
Med. Clin., 87, 853-854.

114.- SOLER, N.G.; PENTECOST, B.L.; BENNET, M.D. et al. (1974)
Coronary care for myocardial infarction in diabetics.
Lancet, 1, 475.

115.- SOLER-ARGILAGA, C. (1986).
Interpretación de las determinaciones analíticas de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas del plasma.
Cardiovas. Res., 7, 52-54.

116.- SOLA ALBERICH, R.; MASANA MARIN, L.; JARDA AURE, P. et al. (1987).
Determinantes metabólicos de las concentraciones de colesterol en el hombre (II). Importancia de los factores dietéticos.
Med. Clin., 89, 811-814.

117.- STALENHOEF, A.FH.; DEMACKER, P.N.M.; LUTTERMAN, J.A. (1978)
High-density-lipoprotein and maturity-onset diabetes.
Lancet, 11, 325.

118.- STANTON, K. (1978).
HDL-cholesterol in diabetes and heart disease.
Lancet, 16, 638.

119.- STROBL, W.; WIDHALM, K.; SCHOBER, E. et al. (1985).
Apolipoproteins and lipoproteins in children with type I Diabetes: Relation to Glycosylated serum Protein and HbA_1.
Act. Paediatr. Scand., 74, 966-971.

120.- TASKINEN, MR.; BELTZ, WF.; HARPER, I.; et al. (1986).
The effects of non-insulin-dependent diabetes mellitus on VLDL triglyceride and VLDL apo B metabolism: studies before and after sulphonylurea therapy.
Diabetes, 35, 1268-1277.

121.- TATTERSALL, R.B. (1984).
Diabetes in the elderly-a neglected area.
Diabetologia., 27, 167-173.

122.- TAYLOR, K.G.; WRITH, A.D.; CARTER, T.J.N. et al. (1981)
High-density lipoprotein cholesterol and Apolipoprotein A-1 levels at diagnostic in patients with non-insulin-dependent diabetes.
Diabetologia, 20, 535-539.

123.- UUSITUPA, M.; SIITONEN, O.; VOUTILAINEN, E. et al. (1986)
Serum lipids and lipoproteins in newly diagnosed non-insulin-dependent (type II) diabetic patients with special reference to factors influencing HDL-cholesterol and triglyceride levels.
Diabetes Care, 9, 17-22.

124.- VIDAL, J.I.; VADILLO, V.; ALVAREZ, M.L. et al. (1983).
Perfil lipídico en la diabetes mellitus. Correlación con la HbA_1.
Rev. Clin. Esp., 168, 315-318.

125.- VOLGELBERG, K.H.; MEURERS, G. (1986).
Persisting hyperlipidemias as risk factors of diabetic macroangiopathy.
Kiin. Wochenschr., 64, 506-511.

126.- WILLIAMS, P.; ROBINSON, D.; BAILEY, A. (1979).
High-density lipoprotein and coronary risk factors in normal men.
Lancet, 13, 72-75.

127.- WINDAUS, A. (1910).
Veber den gehalt normaler und atheromatoser an cholesterim und cholesterines tern.
Physiol. Chem., 67, 174.

128.- WINOCOUR, P.H.; DURRINGTON, P.N.; ISHOLA, M. et al. (1986).
Anomalías de las lipoproteínas en la Diabetes Mellitus insulino-dependiente.
Lancet, (ed. esp.), 9, 7-9.

129.- ZIMMERMAN, J.; KAUFMANN, N.; FAINARU, M. et al. (1984).
Effect of weight loss in moderate obesity on plasma lipoprotein and apolipoprotein levels and on high density lipoprotein composition.
Arteriosclerosis., 4, 115-123.