

Aldehydes mediate tissue factor induction: a possible mechanism linking lipid peroxidation to thrombotic events

Los aldehídos median la inducción de factor tisular: un posible mecanismo de unión entre la peroxidación lipídica y los fenómenos trombóticos

Cabré A, Girona J, Vallvé JC, Masana L.

J Cell Physiol. 2004;198:230-6.

El factor tisular (*tissue factor, TF*), que se expresa en las placas ateroscleróticas y colocaliza con lípidos oxidados, inicia el proceso aterotrombótico. En este estudio se ha analizado el efecto de los aldehídos derivados de la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados sobre la expresión de TF en células musculares lisas vasculares humanas (*human vascular smooth muscle cells*). Los resultados demuestran que el hexanal y el 2,4-decadienal (2,4-DDE), 2 aldehídos apolares, incrementan la expresión de TF. Las células musculares lisas vasculares humanas expuestas a hexanal durante 2 h mostraron un aumento en las concentraciones de proteína de TF de 7 veces respecto a las células no tratadas, mientras que la exposición a 2,4-DDE durante 30 min las aumentó 2,2 veces. Esta inducción por aldehídos de la expresión proteica del TF se correlacionó con un aumento de los valores del ARN mensajero. Ensayos de retardación de la movilidad electroforética demostraron que la actividad de unión del factor de transcripción AP-1 (proteína activadora 1; c-Fos/c-Jun) al promotor de TF estaba elevada en respuesta a estos productos de oxidación. Este aumento se asoció a un incremento de la actividad transcripcional de c-fos, que fue revertido mediante un pretratamiento con simvastatina. Se concluye que la inducción de TF por aldehídos puede contribuir a la gravedad del proceso aterogénico.

COMENTARIO

La aterotrombosis, caracterizada por la rotura de la lesión aterosclerótica y la consiguiente aparición de trombosis, es la principal causa de la aparición de los síndromes coronarios agudos y de mortalidad cardiovascular. En la actualidad se está dedicando una gran atención al estudio de los mecanismos que regulan el proceso trombótico posterior a la rotura de la placa ateromatosa, donde el TF parece desarrollar un papel muy importante determinando la capacidad trombogénica de la placa. Este TF es una glucoproteína transmembrana de 47 kDa que participa en la regulación de la hemostasia y la trombosis. Después de una lesión vascular, el TF queda expuesto al torrente sanguíneo, su dominio extracelular se une al factor de la coagulación VII activado (VIIa) y de esta forma se inicia la vía extrínseca de la cascada de la coagulación. La forma-

ción del complejo TF:VIIa activa por procesos proteolíticos los factores IX y X a sus formas activadas IXa y Xa, respectivamente. Como resultado de la activación de esta cascada de la coagulación por el TF, se inician la formación de trombina, la activación plaquetaria y la trombosis. Por lo tanto, el TF y los factores que inducen su expresión representan una diana farmacológica muy atractiva para evitar la aterotrombosis desencadenada por la rotura de la placa ateromatosa. Precisamente en este interesante estudio de Cabré et al se profundiza en el descubrimiento de nuevos mediadores responsables de la inducción de la expresión de TF en células musculares lisas vasculares. En concreto, estos autores describen que los productos finales de la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), los aldehídos, inducen la expresión de TF. Este hecho relaciona la presencia de LDL oxidadas con la aparición de acontecimientos trombóticos a través de la inducción de TF. Uno de los resultados más interesantes de este estudio es la presencia de un mayor contenido de aldehídos apolares, dentro de los que se incluyen el hexanal y el 2,4-DDE, en una placa arterosclerótica humana comparada con una arteria normal no patológica. Este dato establece de forma clara que los aldehídos formados por la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados de las LDL se acumulan en las lesiones ateroscleróticas. El tratamiento de las células musculares lisas vasculares con hexanal y 2,4-DDE causó una rápida e importante inducción tanto de los valores de proteína como de ARN mensajero del TF a través de un mecanismo que los autores atribuyen a un incremento de la actividad de unión del factor de transcripción AP-1 (c-Fos/c-Jun). Sin embargo, aquí aparecen diferencias entre los 2 aldehídos estudiados, puesto que mientras el 2,4-DDE incrementa la unión de AP-1 al promotor de TF, el hexanal no la modifica. Este dato hace pensar que en la inducción de TF producida por el hexanal están implicados otros mecanismos que deberían estudiarse en el futuro. Estos otros mecanismos activados por el hexanal podrían ser responsables de las diferencias en la cinética de la inducción de TF, ya que el 2,4-DDE consigue la máxima inducción a los 30 min, mientras que con el hexanal ésta aparece a las 2 h. Los autores atribuyen el aumento en la unión de AP-1 al promotor de TF tras el tratamiento con aldehídos a un aumento en la expresión de c-fos, uno de los miembros de la familia de factores de transcripción AP-1. Aunque los resultados presentados parecen indicar que los aldehídos incrementan la unión de AP-1 al promotor de TF a través de la síntesis de novo de c-fos, quizás este hecho hubiera quedado más sólidamente establecido mediante la utilización de inhibidores de la síntesis de novo de proteínas, como la cicloheximida, o de la actividad transcripcional, como la actinomicina D. En este estudio también se aporta una vía farmacológica para inhibir la inducción de la expresión de TF por aldehídos. Las estatinas, y en concreto la simvastatina, un fármaco que también es capaz de disminuir la producción de aldehídos, parecen reducir la inducción en la expresión de c-fos producida por el 2,4-DDE. Sin embargo, los autores no profundizan en el mecanismo de acción responsable de

este efecto de las estatinas, lo que hubiera aumentado notablemente el interés del estudio. En resumen, en este trabajo, muy bien diseñado y de una alta calidad, se identifica la presencia de un incremento de las concentraciones de aldehídos apolares en las lesiones ateroscleróticas y uno de los posibles mecanismos por los que pueden inducir la expresión de TF. Estos resultados pueden permitir establecer una conexión directa entre la oxidación de las LDL en las placas ateromatosas y el desarrollo de acontecimientos trombóticos mediados por la inducción en la expresión de TF.

M. Vázquez-Carrera

HDL derived from the different phases of conjugated diene formation reduces membrane fluidity and contributes to a decrease in free cholesterol efflux from human THP-1 macrophages

Las HDL derivadas de distintas fases de la formación de dienos conjugados reducen la fluidez de la membrana y contribuyen a disminuir la salida de colesterol libre de macrófagos humanos THP-1

Girona J, LaVille AE, Solà R, Motta C, Masana L.

Biochim Biophys Acta. 2003;1633:143-8.

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) oxidadas (HDL_{ox}) reducen la salida de colesterol libre de las células. En el presente estudio se ha investigado el efecto de distintas etapas de la oxidación de HDL sobre la fluidez de la membrana y su efecto sobre el eflujo de colesterol libre desde macrófagos, una función celular influenciada por las HDL_{ox}. Las HDL se oxidaron a través de la producción de dienos conjugados utilizando cobre como prooxidante. La fluidez de las HDL y de las membranas de macrófagos THP-1 se evaluó por cambios en la anisotropía (r) mediante la sonda fluorescente DPH, considerando que valores bajos de (r) indican mayor fluidez. Las HDL_{ox} derivadas de las fases de propagación (PP-HDL) y descomposición (DP-HDL) son menos fluidas –(r): 0,263 ± 0,001 y 0,279 ± 0,002, respectivamente– que las HDL de la fase de latencia (LP-HDL) y que las HDL nativas –(r): 0,206 ± 0,001– (p < 0,05). Las membranas de macrófagos incubados con PP-HDL y DP-HDL son menos fluidas –(r): 0,231 ± 0,001 y 0,2439 ± 0,002, respectivamente– que las de los incubados con LP-HDL y HDL nativas –(r): 0,223 ± 0,001– (p < 0,05). Es decir, la fluidez no sólo se redujo en las HDL_{ox}, sino también en

las membranas celulares expuestas a HDL_{ox}. Se observó una significativa correlación negativa entre la anisotropía de fluorescencia (r) de la membrana de los macrófagos y el eflujo de colesterol libre de estas células (–0,876; p < 0,05). Por tanto, la menor fluidez de las membranas se asocia con un menor eflujo de colesterol libre de las células. En conclusión, el incremento en la oxidación de HDL conduce a la pérdida de fluidez de la membrana del macrófago que puede contribuir a explicar la reducción en el eflujo de colesterol libre por HDL_{ox}.

COMENTARIO

Las consecuencias de la oxidación de lipoproteínas se han estudiado sobre todo en el caso de las de baja densidad (LDL). Steinbrecher et al¹ fueron los primeros en describir la formación de células espumosas a partir de macrófagos expuestos a LDL oxidadas (LDL_{ox}). Sin embargo, el desarrollo de células espumosas implica no sólo la captación no regulada de LDL modificadas, sino también deficiencias en los mecanismos que conducen a la eliminación de colesterol de las células periféricas. En este sentido, la función de las HDL como aceptoras de colesterol desde los tejidos periféricos para su transporte al hígado y su posterior eliminación, en el proceso de transporte inverso de colesterol (TRC), resulta crucial². La capacidad de las HDL de promover el TRC, junto a sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, explica el efecto antiaterogénico de estas lipoproteínas, puesto de manifiesto en diversos estudios clínicos y epidemiológicos en los que se aprecia una relación inversa entre las concentraciones de HDL y el riesgo cardiovascular^{3,4}. Sin embargo, las HDL también son susceptibles de ser oxidadas. Las HDL que se han oxidado por exposición a cobre se convierten en partículas citotóxicas y proinflamatorias⁵, y se reduce su capacidad de estimular el eflujo de colesterol desde las células espumosas, primer paso del proceso de TRC^{6,7}. La reducción de la capacidad de eflujo de colesterol se ha relacionado con ciertos cambios en las propiedades fisicoquímicas de las HDL, que al oxidarse pierden fluidez. En el estudio de Girona et al se ha determinado si la oxidación de las HDL altera también la fluidez de la membrana plasmática de los macrófagos, y si dichas alteraciones se correlacionan con cambios en el eflujo de colesterol desde estas células.

Los resultados obtenidos en el presente estudio demuestran una reducción progresiva de la fluidez de las HDL a medida que aumenta su grado de oxidación. Por otra parte, como ya se había descrito anteriormente, las HDL_{ox} presentan una menor capacidad de inducir el eflujo de colesterol libre en macrófagos THP-1. La reducción en el eflujo se ha relacionado en otros trabajos con el menor contenido en ésteres de colesterol que presentan las HDL_{ox}⁸. Sin embargo, en el estudio de Girona et al las HDL que presentan una reducción más acusada en el porcentaje de ésteres de colesterol (las procedentes de la fase de latencia) presentan una capacidad de eflujo idéntica a la de las HDL nativas. En cambio, la reducción en el eflujo de colesterol se correlaciona muy bien con la menor fluidez de las HDL_{ox}. El

tipo de ácidos grasos presentes en las lipoproteínas, en cuanto a longitud de la cadena y al grado de saturación, afecta no sólo a sus propiedades fisicoquímicas, sino también a su propio metabolismo y capacidad de interaccionar con las membranas celulares. Así, en un estudio realizado con HDL discoidales reconstituidas, se demostró que las mejores aceptoras de colesterol son las que presentan un mayor contenido en ácidos grasos insaturados, respecto a los saturados⁸. En el trabajo de Girona *et al* se observa que las HDL más oxidadas y menos fluidas (las PP-HDL y DP-HDL) se caracterizan por un menor contenido en ácidos grasos poliinsaturados (18:2 y 20:4, respectivamente) y un aumento en el contenido de ácido oleico (18:1) en la fracción fosfolipídica. La reducción del grado de insaturación de los ácidos grasos podría estar relacionada con una menor capacidad de las HDL_{ox} para promover la salida de colesterol.

Sin embargo, el aspecto más novedoso del estudio de Girona *et al* es la demostración de que la oxidación de las HDL no sólo altera la fluidez de estas partículas, sino también la de la membrana plasmática de las células que se exponen a ellas. Así, la fluidez de la membrana de los macrófagos tratados con HDL_{ox} se reduce de forma significativa, hecho que se relaciona con la reducción del eflujo de colesterol de dichas células. El mecanismo propuesto por Girona *et al* para explicar la reducción de la fluidez de la membrana celular es el aumento de su contenido de colesterol debido a la captación de HDL_{ox}; aunque en este estudio no se ha determinado directamente este fenómeno, en trabajos anteriores del mismo grupo se ha demostrado que receptores scavenger del macrófago pueden reconocer las HDL_{ox}¹⁰. Es bien conocido que la composición y propiedades fisicoquímicas de las membranas celulares determinan la actividad de receptores y enzimas, que son muy sensibles al entorno de la bicapa lipídica que los rodea. Posiblemente la reducción observada en el eflujo de colesterol se debe a la combinación de los 2 factores estudiados: hipotéticamente, la capacidad de receptores como el SR-BI (receptor scavenger BI) de unirse a las HDL podría resultar afectada tanto por la disminución de la fluidez de la membrana plasmática como por la de las propias HDL oxidadas.

La relevancia fisiológica del trabajo que nos ocupa se ve avalada por el hecho de que, mediante el uso de anticuerpos específicos, se ha podido detectar la presencia de HDL_{ox} en la íntima de placas ateromatosas y en el plasma de pacientes con enfermedad renal crónica⁵. Sin embargo, no debe olvidarse que las condiciones de oxidación a las que se someten las lipoproteínas en los estudios *in vitro* están muy alejadas de las condiciones fisiológicas reales. Aunque la exposición a iones metálicos como el cobre es uno de los modelos más utilizados para la oxidación *in vitro* de lipoproteínas, algunos autores han planteado que los iones metálicos no actúan como catalizadores de la oxidación en la pared arterial. Así, se ha descrito que las LDL_{ox} aisladas de lesiones ateroscleróticas no están enriquecidas en productos de oxidación proteica, como es característico de las LDL oxidadas por tratamiento con iones metálicos¹¹. Otra posible vía para la oxidación de lipoproteínas es la mediada por radicales tiroxil. Estos radicales, generados por la

acción de las mieloperoxidasa de macrófagos presentes en lesiones ateroscleróticas, pueden desempeñar un papel importante en la oxidación *in vivo* de lipoproteínas. Desde hace muchos años se conoce que este tipo de modificación oxidativa conduce a un aumento en la capacidad de inducir la eliminación de colesterol en cultivo celular¹². En este sentido, resultan muy interesantes los resultados de McDonald *et al*¹³, que demuestran que las HDL oxidadas por radicales tiroxil reducen la formación de lesiones ateroscleróticas en ratones deficientes en apolipoproteína E. En resumen, a la espera de dilucidar de forma definitiva el tipo de modificaciones oxidativas que presentan las HDL en la pared arterial, el uso de distintos modelos *in vitro*, como el descrito en el estudio objeto de este comentario, resulta esencial para definir el potencial proaterogénico o antiaterogénico de las HDL_{ox}.

M. Alegret

Bibliografía

- Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS, Witztum JL, Steinberg D. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. Proc Natl Acad Sci U S A. 1984;81:3883-7.
- Young CE, Karas RH, Kuvvin JT. High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease. Cardiol Rev. 2004;12:107-19.
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. Am J Med. 1977;62:707-14.
- Miller NE, Thelle DS, Forde OH, Mjos OD. The Tromso heart-study. High-density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case-control study. Lancet. 1977;1:965-8.
- Matsunaga T, Hokari S, Koyama I, Harada T, Komoda T. NF-kappa B activation in endothelial cells treated with oxidized high-density lipoprotein. Biochem Biophys Res Commun. 2003;303:313-9.
- Nagano Y, Arai H, Kita T. High density lipoprotein loses its effect to stimulate efflux of cholesterol from foam cells after oxidative modification. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88:6457-61.
- Sharma N, Desigan B, Ghosh S, Sanyal SN, Ganguly NK, Majumdar S. The role of oxidized HDL in monocyte/macrophage functions in the pathogenesis of atherosclerosis in Rhesus monkeys. Scand J Clin Lab Invest. 1999;59:215-25.
- Sola R, Motta C, Maille M, Bargallo MT, Boismier C, Richard JL, et al. Dietary monounsaturated fatty acids enhance cholesterol efflux from human fibroblasts. Relation to fluidity, phospholipid fatty acid composition, overall composition, and size of HDL3. Arterioscler Thromb. 1993;13:958-66.
- Davidson WS, Gillotte KL, Lund-Katz S, Johnson WJ, Rothblat GH, Phillips MC. The effect of high density lipoprotein phospholipid acyl chain composition on the efflux of cellular free cholesterol. J Biol Chem. 1995;270:5882-90.
- La Ville AE, Sola R, Balanya J, Turner PR, Masana L. In vitro oxidised HDL is recognized by the scavenger receptor of macrophages: implications for its protective role *in vivo*. Atherosclerosis. 1994;105:179-89.
- Heinecke JW. Mechanisms of oxidative damage of low density lipoprotein in human atherosclerosis. Curr Opin Lipidol. 1997;8:268-74.
- Francis GA, Méndez AJ, Bierman EL, Heinecke JW. Oxidative tyrosylation of high density lipoprotein by peroxidase enhances cholesterol removal from cultured fibroblasts and macrophage foam cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90:6631-5.
- Macdonald DL, Terry TL, Agellon LB, Nation PN, Francis GA. Administration of tyrosyl radical-oxidized HDL inhibits the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:1583-8.

Effect of improving glycemic control on low-density lipoprotein particle size in type 2 diabetes

Efecto de la mejora del control de la glucemia en la diabetes tipo 2 sobre el tamaño de partícula de las lipoproteínas de baja densidad

Wagner AM, Jorba O, Rigla M, Bonet R, De Leiva A, Ordóñez-Llanos J, et al.

Metabolism. 2003;52:1576-8.

En el presente estudio se buscó determinar el efecto de la mejora del control de la glucemia en la diabetes mellitus tipo 2 (DM) sobre los componentes de la dislipemia diabética, especialmente el tamaño de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Se mantuvo en observación hospitalaria, debido a un control deficiente de la glucemia-hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del $10,33 \pm 1,89\%$), a un total de 33 pacientes con DM2 —un 48,5% mujeres; edad de $59,6 \pm 11,1$ años; índice de masa corporal de $28,9 \pm 4,9$; duración de la diabetes de 6 años (de 0 a 40); un 40,7% con insulina—. Se determinaron, en estado basal y tras mejora del control de la glucemia (descenso ≥ 1 punto porcentual en HbA_{1c} , y HbA_{1c} final $\leq 8\%$), los triglicéridos, el colesterol LDL (Friedewald/ultracentrifugación), el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (cHDL), por método directo, las apolipoproteínas (Apo) AI y B (inmunoturbidimetría) y el tamaño de las LDL (electroforesis en gradiente). La mejora en el control glucémico (HbA_{1c} del $7,01 \pm 0,63\%$; $p < 0,0005$ frente a estado basal) después de un seguimiento de 3,5 meses (rango de 1 a 13) condujo a una reducción significativa del colesterol LDL ($3,34 \pm 1,02$ frente a $3,62 \pm 1,15$ mmol/l; $p < 0,05$) y de la Apo B ($1,07 \pm 0,25$ frente a $1,17 \pm 0,29$ g/l; $p < 0,01$), así como a un incremento del cHDL ($1,21 \pm 0,32$ frente a $1,13 \pm 0,34$ mmol/l; $p < 0,05$) y de la Apo AI ($1,36 \pm 0,24$ frente a $1,27 \pm 0,24$ mmol/l; $p < 0,001$) en el grupo completo, y a un incremento del tamaño de partícula de la LDL ($25,61 \pm 0,53$ frente a $25,10 \pm 0,31$ nm; $p < 0,005$) en 14 pacientes que presentaron el fenotipo B de LDL en el estado basal. No se detectaron cambios significativos en el peso ni en el índice de masa corporal. Se concluye que la mejora del control de la glucemia en la DM2 mejora la mayoría de los componentes de la dislipemia diabética, incluyendo un desplazamiento hacia partículas de LDL más grandes en sujetos con fenotipo B.

COMENTARIO

La DM2 es, a tenor de los datos epidemiológicos actuales, una enfermedad crónica muy prevalente, cuya incidencia va incrementándose con el envejecimiento de la población. Además, estudios recientes indican que la DM2 representa en Estados Unidos y probablemente en Europa la mayor causa de morbilidad, mortalidad y de gasto económico¹, por las complicaciones crónicas micro y fundamentalmente macrovasculares². Además, el paciente diabético tiene mayor riesgo y peor respuesta terapéutica en los episodios agudos de enfermedad cardiovascular, y su morbilidad y mortalidad son mayores, tanto en la fase aguda como en el seguimiento, comparadas con las de sujetos no diabéticos de edad, sexo y peso similares.

Existen evidencias claras de que el control intensivo de la hiperglucemia previene las complicaciones crónicas microvasculares³. En cambio, el control intensivo de la hiperglucemia no previene eficazmente la enfermedad cardiovascular del diabético. En la patogenia de esta complicación se ha implicado la alteración del metabolismo lipídico que acompaña a la DM 2 en el contexto de un síndrome de resistencia a la insulina⁴. En este sentido, las alteraciones cuantitativas de las lipoproteínas, como son la elevación plasmática de los triglicéridos, el aumento moderado del colesterol LDL y el descenso del cHDL, se han relacionado con la enfermedad arteriosclerótica del diabético y su control intensivo sí previene las complicaciones macrovasculares. También alteraciones cualitativas de las lipoproteínas plasmáticas, LDL densas y pequeñas, se han relacionado con la dislipemia diabética, el síndrome de resistencia a la insulina y la incidencia de episodios cardiovasculares en el paciente diabético. En cambio, pocos estudio han evaluado el efecto del control glucémico intensivo en las modificaciones cualitativas de las LDL en la DM 2. Por ello, el estudio de Wagner et al plantea como hipótesis que la optimización del control glucémico con un protocolo escalonado mejora la dislipemia diabética, especialmente las alteraciones cualitativas de las partículas LDL.

Se han analizado las modificaciones lipídicas cuantitativas y cualitativas (tamaño de LDL) en 33 pacientes con DM2 y mal control metabólico (promedio de HbA_{1c} al inicio del estudio del 10,5%) que siguieron un protocolo escalonado (promedio de seguimiento de 3,5 meses), con las medidas habituales de tratamiento (dieta, cambios en el estilo de vida, monoterapia o combinaciones farmacológicas), con el fin de optimizar su control glucémico (promedio de HbA_{1c} al final del estudio del 7,0%).

Con la optimización del control glucémico se consiguieron descensos significativos del colesterol LDL y de la Apo B, con elevaciones del cHDL y de la Apo Al. En cambio, no se modificaron significativamente los valores plasmáticos de triglicéridos, el tamaño de la LDL ni el fenotipo de la LDL. Sólo en 12 de los 14 diabéticos con fenotipo B de la LDL al inicio del tratamiento, el control intensivo de la glucemia incrementó de forma significativa el tamaño de la LDL. Es conocido que el control optimizado de la hiperglucemia mejora las alteraciones cualitativas y cuantitativas de la dislipemia diabética, como también lo demuestra el estudio de Wägner et al. De forma original e interesante, los autores observan que con la mejora de la hiperglucemia se consigue, en sujetos con DM2 y otros componentes característicos del síndrome metabólico y fenotipo B de la LDL, incrementar de forma significativa el tamaño de la partícula LDL. Es preciso resaltar que este cambio se obtuvo sin modificaciones del índice de masa corporal ni de los valores plasmáticos iniciales de los triglicéridos.

Las mayores limitaciones del estudio son la selección no aleatorizada de los pacientes y el número de sujetos incluidos en el estudio, que impide interpretar adecuadamente los modelos multivariantes utilizados y responder si el efecto en la variación del tamaño de la LDL depende del fármaco utilizado. Estu-

dios previos han observado mayores incrementos del tamaño de las LDL mediante la optimización del control glucémico con insulina o glitazonas.

No obstante, la siguiente pregunta queda sin responder: ¿por qué la optimización del control glucémico, mejorando la dislipemia diabética, como demuestra, entre otros, el estudio comentado, no se traduce en prevención cardiovascular en sujetos con DM2? Probablemente, en una enfermedad tan aterogénica como la DM2, es obligada una intervención global e intensiva sobre todos los factores de riesgo a fin de obtener beneficios en la prevención de las complicaciones micro y macroangiopáticas⁵.

José T. Real

Bibliografía

1. American Diabetes Association. Diabetes: 1991 vital statistics. Alexandria: VA American Diabetes Association; 1991.
2. Laakso M, Letho S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. Diabetes Rev. 1997;5:294-315.
3. The UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-53.
4. Carmena R, Aseaso JF. La dislipemia como factor de riesgo en la Diabetes. Med Clin (Barc). 2002;118:41-6.
5. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2003;348:383-93.