

Lej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

DIRECCION GENERAL DE ENSEÑANZA EN SALUD S.S.

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

BUSQUEDA DE PLACAS DE ATEROESCLEROSIS A NIVEL CAROTIDEO E ILIACO EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE.

TESIS DE POSTGRADO

REALIZADA POR:

DR. FRANCISCO JAVIER CABALLERO GONZALEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

ASESORES DE LA TESIS: DR. ALBERTO FRANCISCO RUBIO GUERRA,
DR. JOSE JUAN LOZANO NUEVO.



MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1998

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

2670-45



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

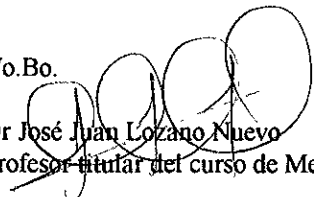
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

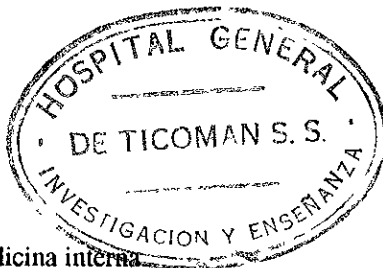
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

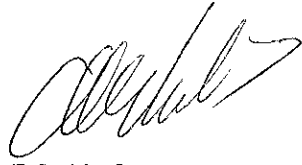
BUSQUEDA DE PLACAS DE ATEROESCLEROSIS, A NIVEL CAROTIDEO E ILIACO EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE.

Vo.Bo.


Dr José Juan Lozano Nuevo
Profesor titular del curso de Medicina interna



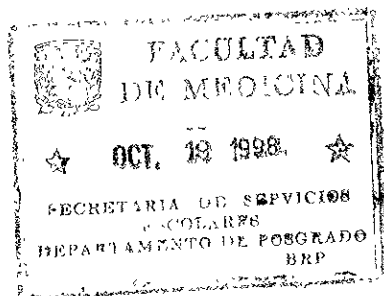
Vo.Bo.


Dr Alberto F. Rubio Guerra
Jefe del servicio de Medicina Interna

Secretaría de Salud.
S.S.P.D.F.

México D.F.

Febrero de 1998.



DEDICATORIAS

A mis padres:

Fabián y Guadalupe, con especial agradecimiento a mi madre por darme todo su ser, su apoyo y amor incondicionalmente desde el momento de mi concepción.

A mis hermanos:

Jesús, Fabián, Ana, Elvia, Guadalupe, Cristina, Aida, Marisol y José por todo su apoyo incondicional y sus palabras de aliento en los momentos difíciles de esta residencia.

A todas aquellas personas que sin ellas el médico no tuviera el aliento de superarse, investigar, improvisar y crear nuevas alternativas para el alivio de sus aflicciones ♥ por siempre nuestros queridos pacientes♥

Asi como a todo el personal médico, paramédico, administrativo y nuestros muy apreciados maestros que nos ayudaron a llegar a la meta propuesta.

¿ Estás de prisa ?

Aprovecha para empezar este instante lo que
puedes o sueñas poder, empieza. La audacia
tiene genio, poder, magia.

Empieza, y entonces la mente se ensanchará.
Empieza y entonces el trabajo terminará.

Goethe.

INDICE

1.-	Título
2.-	Resumen
3.-	Summary
4.-	Introducción
13.-	Justificación
14.-	Hipótesis: Nulidad Alterna
15.-	Objetivo
16.-	Material y Método
17.-	Criterios: Inclusión Exclusión No Inclusión
18.-	Tipo de investigación.
19.-	Tamaño de la muestra
20.-	Tiempo de estudio
21.-	Método estadístico
22.-	Cédula de recolección de datos.
23.-	Resultados
24.-	Discusión
27.-	Conclusiones
28.-	Cuadros
29.-	Figura
20.-	Bibliografía

**BUSQUEDA DE PLACAS DE ATEROESCLEROSIS A
NIVEL CAROTIDEO E ILIACO EN EL PACIENTE CON
DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE.**

RESUMEN

En un estudio transversal, comparativo y abierto, se buscó por ultrasonido la presencia de placas de ateroma en arterias carótidas e ilíacas en un grupo de 50 pacientes diabéticos no dependientes de insulina divididos de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad y se comparó con un grupo similar en edad y sexo de 50 sujetos no diabéticos. En ambos grupos se realizó perfil de lípidos.

En el grupo de diabéticos, 19 (38%) presentaron placas de ateroma a nivel carotídeo y 21 (42%) a nivel ilíaco, en forma proporcional al tiempo de evolución de la enfermedad y a las alteraciones en el perfil de lípidos, mientras que en ningún sujeto no diabético se encontró aterosclerosis detectable por ultrasonido a esos niveles ($p = 0.005$).

Nuestros resultados además de mostrar la mayor incidencia de aterosclerosis en estos pacientes, apoyan el uso del ultrasonido en la evaluación integral del diabético para la búsqueda de placas de ateroma en estas zonas de relevancia clínica.

CONCLUSIONES:

El paciente diabético tiene más del doble de riesgo que la población normal para cursar con un grado de aterosclerosis a diferentes niveles, siendo ésto dependiente del tiempo de evolución; y el ultrasonido es un método eficaz para la detección de ésta.

Palabras clave. Diabetes mellitus no dependiente de insulina, aterosclerosis, disfunción endotelial.

SUMMARY

In an open, comparative and transversal assay, we searched by ultrasound scanning atherosclerotic plaques in carotid and iliac arteries in a 50 non insulin dependent diabetic patients group, divided according to the evolution time of the disease, and we compared them with a similar age and sex group of 50 non diabetic people, in both groups we realized lipid profile.

In the diabetic group, 19 subjects (38%) had atherosclerotic plaques at carotid level, and 21 (42%) in iliac level, proportionally to the diabetes evolution time and to the lipid profile alterations, whereas nobody of the nondiabetic group had ultrasound detectable atherosclerosis ($p= 0.005$).

Our results besides to show more atherosclerosis incidence in these patients, supports ultrasound use in total evaluation of diabetic patient looking for atherosclerotic plaques in these clinic relevant zones.

CONCLUSIONS:

The diabetic patients has more than two fold risk of some degree of atherosclerosis in any place compared with the normal population; this condition does depend on evolution time. Ultrasound is an effective method to detect this disease.

Key words: Non insulin dependent diabetes mellitus.
Atherosclerosis, endotelial dysfunction.

INTRODUCCION

A medida que las sociedades y el hombre han evolucionado, se tiene una mayor esperanza de vida y las denominadas enfermedades crónico degenerativas van ocupando los primeros lugares de morbilidad en nuestro medio; tan es así, que la Hipertensión Arterial Sistémica (HTA) y la Diabetes Mellitus (DM) ocupan los dos primeros lugares en este rubro, siendo actualmente un problema de salud pública (1-4).

La DM es una enfermedad crónico degenerativa que actualmente se encuentra en el segundo lugar como causa de muerte en el país, se puede definir como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultante de alteraciones en la secreción o acción de la insulina; la cual trae disfunción y falla a corto plazo de varios órganos; especialmente ojos, riñón, nervios, corazón y vasos sanguíneos. En donde los procesos fisiopatológicos varían según el tipo de DM, pudiendo catalogar como diabético al individuo que se encuentra con dos o más determinaciones de glucosa sanguínea en ayuno igual o mayor de 140 mg/dl o con una curva de tolerancia a la glucosa mayor de 200 mg/dl, situación que se está discutiendo actualmente para su modificación (5-6)

La denominada Diabetes Mellitus No Insulinodependiente (DMNID) es aquella que se presenta con mayor frecuencia en el paciente de más de 40 años, obeso en el que básicamente el proceso fisiopatológico se debe a un estado de resistencia a la insulina (RI) y con un defecto en la secreción pancreática de dicha hormona (5). En la actualidad se tiene conocimiento para tratar la enfermedad, pero no así para curarla. Dichos avances han resuelto el problema de las complicaciones agudas de la DM, pero no el de las crónicas, situación que ha favorecido a este grupo de enfermos lográndose un incremento en la esperanza de vida en ellos e invirtiendo la causa de mortalidad en nuestros tiempos, ya que hace más de veinte años las defunciones en estos pacientes se daban por problemas agudos como la cetoacidosis (1-3).

Actualmente los problemas de incapacidad y mortalidad en el paciente con DMNID se deben a los cambios producidos por lesión del endotelio vascular de situación distinta a la glucotoxicidad, los cuales se encuentran incrementados en el diabético; como lo es la aterosclerosis acelerada de grandes vasos (7,8), que a su vez es causante de un incremento sustancial en la mortalidad e incapacidad de la entidad que conlleva a la aparición de instancias médicas crónicas y discapacitantes distintas a la hiperglucemia y que estas dependen del territorio arterial afectado, así como el grado de aterosclerosis en dichos vasos; que se relaciona con el tamaño de la oclusión arterial, siendo los sitios anatómicos y funcionales de mayor relevancia: el encéfalo en donde la afectación puede ir desde un evento cerebral agudo de tipo oclusivo hasta una isquemia cerebral transitoria sin repercusiones funcionales (9-13). El corazón con una lesión del tipo del infarto agudo al miocardio (14). A nivel periférico se puede manifestar de dos maneras: la primera por una disminución del riego sanguíneo secundario a la placa de ateroma en los vasos de gran calibre y por ende reflejándose en la disminución del flujo e isquemia distal resultante; la segunda, por el daño vascular que puede ocasionar aneurismas arteriales particularmente cuando coexiste con HTA (15) y complicaciones secundarias de tipo trombótico que eventualmente ocluirán la circulación; ambas situaciones también de mal pronóstico para la función ya que pueden ocasionar necrosis de extremidades y finalmente amputación de éstas (16-21).

El enfermo con DMNID cursa con más del doble del riesgo que la población general para tener enfermedad vascular aterosclerótica; hasta en un 80% de estos individuos la causa directa de muerte es atribuible a dicha situación, dependiendo esto de la serie que se revise (18).

La explicación en parte para la producción de la aterosclerosis acelerada en el paciente diabético se debe a diversos componentes; uno de ellos es el descrito por Reaven en 1988 (22).

En donde centra sus postulaciones en la presencia de la resistencia a la insulina, entidad que podemos definir como la coexistencia de resistencia a la captación periférica de glucosa estimulada por insulina, hiperinsulinemia, aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos, con disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) siendo la RI el fondo fisiopatológico común de varias entidades como la DM, HTA, dislipidemias, enfermedad vascular entre otras (8,22-28). Existen varios mecanismos para que se produzca RI, entre los que se encuentra defectos en el receptor para la insulina tanto a nivel de la subunidad alfa y beta, con un incremento de la actividad de la tirosin-cinasa (26), así como una falta de sensibilidad o la presencia de defectos primarios a nivel del receptor transportador de glucosa (GLUT) siendo de los más afectados el tipo cuatro; encontrándose estos receptores a nivel de músculo esquelético -sitio del organismo donde se ha demostrado mayor RI-explicándose este fenómeno ya que la circulación capilar muscular se encuentra disminuida con un incremento del tono simpático, lo que trae consigo una baja en la sensibilidad y aprovechamiento de dicha hormona (8, 22-28). Acompañándose por este mecanismo de alteraciones metabólicas de otra índole las cuales participan directamente en la génesis de una aterosclerosis acelerada; tal es el caso de la afección que se tiene por RI a nivel endotelial y muscular por disminución de la producción y actividad enzimática de la lipoprotein-lipasa con un reflejo directo del incremento de los niveles séricos de varios componentes lipídicos (25-28).

En respuesta de la RI periférica se genera como proceso compensador de la célula β pancreática una mayor secreción de insulina, creando con ello un estado de hiperinsulinismo, siendo éste un factor per se de tipo aterogénico ya que actúa como factor de crecimiento muscular liso y como mutagénico de la placa de ateroma, las células endoteliales y fibroblastos; así como también potencializa el efecto de otros factores de crecimiento; como el factor de crecimiento plaquetario, ayudando con esto a la migración plaquetaria; incrementando la organización y formación de las lesiones ateroscleróticas. Además es capaz de incrementar la quimiotaxis de las células espumosas con mayor incremento y estabilidad de la placa (8, 27, 29-31).

El paciente diabético tiene un mayor incremento en la RI por causa directa de las hexosaminas, ya que interfieren con el metabolismo celular y los mecanismos de sensibilidad de la insulina por cambios directos de la adenosin difosfato a adenosin trifosfato, incrementando las alteraciones a nivel de los GLUT dos y cuatro, trayendo también lesión de las células β pancreática. Participan directamente en la estimulación de la proteína-quinasa conllevando a un incremento de la actividad fosforilativa y creando un círculo vicioso: incremento de hexosaminas mayor RI. Por si solas las hexosaminas también son un factor aterogénico en el diabético ya que intervienen en la oxidación y formación de glucosa celular a nivel muscular, trayendo cambios en el crecimiento a este nivel, además afectan directamente al gen de la transformación del factor de crecimiento alfa creando hiperplasia muscular lisa principalmente en arterias de gran calibre, con lesión en las arteriolas por una estimulación del factor de crecimiento beta, estimulando al factor de crecimiento plaquetario y de fibroblastos (32).

La RI en presencia de DMNID trae consigo alteraciones importantes a nivel hematológico y con ello un incremento de riesgo aterotrombótico de estos pacientes; ya que la actividad plaquetaria se encuentra incrementada por los mecanismos ya antes mencionados; así como de algunas otras proteínas procoagulantes como lo son C y S, los factores VII y X de la coagulación, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, fibrinógeno, factor de von Willebrand con una fuerte disminución de los mecanismos fibrinolíticos, con lo que se refuerza el proceso antes mencionado (8, 26, 33).

Este fenómeno de disminución de la sensibilidad a la insulina trae consigo también un incremento directo de los lípidos por diversos mecanismos: el primero por una inhibición directa de la lipoprotein lipasa por los mecanismos antes expuestos, con lo que se elevan rápidamente las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), triglicéridos y apoproteínas A,B, C III y disminución de la HDL, pudiéndose explicar por la existencia de un incremento en la captación de ácidos grasos a nivel hepático y por si, mayor producción de esta lipoproteína.

En segundo lugar la presencia de obesidad abdominal incrementa la producción y el flujo de los ácidos grasos liberados de la vísceras abdominales incrementándose la actividad y afinidad del receptor para las LDL, creando de esta manera con la VLDL y triglicéridos partículas altamente densas y ricas en lípidos. La disminución de las HDL esta dada por una alteración de la secreción hepática de ellas ya que se incrementan directamente las apoproteínas A, produciendo cambios efectivos en la actividad enzimática de las proteínas transformadoras de ésteres de colesterol y su formación por vía de la lecitin-aciltransferasa, teniendo de esta manera un incremento de la lipasa hepática facilitando la depuración acelerada de las HDL (28,30, 31).

Actualmente es importante detectar oportunamente al paciente con RI y en especial con DMNID, ya que esto determina en gran medida el pronóstico y la aparición temprana de alteraciones crónicas en el enfermo. La prueba estándar de oro para el diagnóstico de la RI se propuso en 1994 y es la medición de una pinza glucémica -glucosa, insulina-(25), en donde se valora el aprovechamiento de insulina por medio de determinaciones sanguíneas de ésta y glucosa, teniendo niveles bajos de ambos si se encuentra una adecuada respuesta periférica de la insulina y lo contrario si existe RI.

Dentro de las modalidades terapéuticas que se deben de tener para tratar la DMNID y el manejo de la RI y con ello disminuir el riesgo aterosclerótico incrementado se encuentra como piedra angular el manejo higiénico-dietético con cambios en el hábito alimenticio, como lo es el incremento del consumo de grasas poliinsaturadas y ácidos grasos tres omega, la iniciación al ejercicio de tipo aeróbico, el cual incrementa la sensibilidad periférica del receptor a la insulina y los GLUT (8,25). Dentro de los avances farmacológicos para el manejo de estos pacientes se han utilizado drogas que por su características controlen tanto la hiperglucemia así como rompan la RI existente; hecho fundamental que es controvertido, que dentro del manejo del paciente diabético se encuentran las sulfonilureas, fármacos que grosso modo su

mecanismo de acción es incrementar los niveles séricos de insulina por estimulación directa de los receptores de la célula beta, situación que en presencia de RI, ésta empeoraría y se incrementaría la mortalidad cardiovascular por aterosclerosis en los pacientes tratados con dichos fármacos; condición que se observó en el estudio del grupo universitario en los años setentas, pero por diversas causas estos resultados no se tomaron con seriedad; en la actualidad existen estudios fehacientes que demuestran que las sulfonilureas pudieran incrementar la RI por lesión directa de su receptor a nivel de la ATP'asa miocárdica y de la célula β pancreática, siendo estos resultados no del todo concluyentes, pero que dejan en tela de juicio el papel benéfico de las sulfonilureas tanto por el manejo del paciente diabético como por ser productor de un incremento de la mortalidad cardiovascular en estos pacientes (8,34-37).

Lo contrario ha sucedido con otro grupo farmacológico que se utiliza para el manejo del paciente diabético: las biguanidas; antes excluidas del manejo porque producían acidosis láctica, hecho que sólo se demostró con el fenformin; por lo que se retomó sobre todo al metformin como parte importante del manejo del paciente diabético y del tratamiento de la RI, ya que estas son capaces de estimular al receptor de insulina y hacerlo más sensible y con ello se rompe el estado de resistencia. Otros medicamentos que son denominados como agentes insulino-sensitivos son el grupo de la tiazolidinedionas las cuales han demostrado hasta el momento romper la RI sin efectos secundarios importantes, pero el problema en la actualidad de este grupo es que se cuenta con poca experiencia y algunos miembros de esta familia están en fase clínica de experimentación. Otros fármacos que han demostrado ser efectivos para el tratamiento de la RI son los bloqueadores de canales de calcio - en especial la nitrendipina, amlodipina y diltiazem-, picotamida, estrógenos y drogas antilipolíticas -como el acipimox-, todos ellos han demostrado que incrementan la sensibilidad periférica a la insulina y no se ha documentado hasta el momento si unos son superiores a otros (8,25,38-43).

Por situaciones diferentes a la RI, el paciente diabético presenta un incremento significativo en la producción de la placa de ateroma e hiperlipidemia, siendo la más frecuente de éstas la hipertrigliceridemia y la hipoalfalipoproteinemia (28). Pero las alteraciones lipídicas las podemos encontrar tanto en la síntesis como en la degradación, dentro de los cuales se encuentran los problemas en la VLDL y sobre todo en las apoproteínas E y CIII, en donde la primera en condiciones normales es necesaria para la depuración de los remanentes de quilomicrones, VLDL, lipoproteínas de densidad intermedia, así como participa en el transporte no reversible de colesterol, pero el paciente diabético presenta alteraciones fenotípicas de expresión genética para ésta, por lo que trae consigo un incremento sustancial de las VLDL. El incremento en estos individuos de la apoproteína CIII actualmente se considera un factor independiente de enfermedad aterosclerótica ya que se acompaña de un aumento importante de triglicéridos con una degradación disminuida de apoproteína B con lo que se acelera este proceso, se ha encontrado alteraciones en el receptor para la degradación de éstas a nivel hepático por glucotoxicidad directa. El paciente con DMNID generalmente es obeso, creándose con ello afinidad celular grasa para este tipo de lípidos; en el peritoneo se tiene una mayor acumulación de apoproteínas en macrófagos y con ello incremento de células espumosas; una falta de insulina y/o la presencia de RI traen alteraciones en la degradación de dichos lípidos, generando una disminución de la lipoprotein-lipasa (30,31).

Los problemas presentes en un incremento de las LDL se cree que están dados por alteraciones de oxidación excesiva; produciéndose una tendencia a formar rápidamente la placa de ateroma, fenómeno que podemos entender por la presencia de una glucotoxicidad y por la producción excesiva de productos de la oxidación avanzada, ya que se ha encontrado una disminución en dichas lipoproteínas al ministrar componentes antioxidantes con un retardo directo de la producción de la placa aterosclerótica. Por otro lado el paciente diabético tiene incrementada la producción de lipoproteína a, la cual tiene un factor de riesgo doble ya que por sí sola es aterogénica y trombogénica por su semejanza estructural al fibrinógeno, siendo esta la principal LDL; su incremento se da por los mecanismos antes expuestos (44-47).

Los cambios de cantidad de HDL consideradas como cardioprotectoras en el diabético están dados por un incremento directo de las VLDL, LDL, y triglicéridos, además de una inactivación de la lipoprotein-lipasa la cual produce HDL por la degradación de las otras apoproteínas, con un incremento directo de la actividad de la lipasa hepática la cual degrada a la HDL (30,31).

Es de suma importancia la detección temprana de las lesiones ateroscleróticas en los pacientes diabéticos, en los territorios de mayor afección -por su repercusión invalidante - como lo es a nivel de las carótidas, las arterias aortoiliacas e ilíacas comunes. El diagnóstico de la organización y/o formación de una placa de aterosclerosis en el territorio arterial anteriormente mencionado, se puede realizar por estudios de gabinete que varían en varios aspectos como si son invasivos o no, si el grado de sensibilidad y especificidad es mayor entre uno y otro; sobre todo la diferencia la hacen los costos de estos. Siendo la prueba de oro para el diagnóstico la arteriografía, pero por sus implicaciones tanto técnicas, complicaciones, costos y agresividad médica hacen que ésta sea desplazada rápidamente por la tomografía axial computarizada, el ultrasonograma (USG) de diversos componente como el doppler, bidimensional, dupples (48-50). Los cuales por su sensibilidad y especificidad casi de 1 sean tomados actualmente como la primera serie de estudios para el diagnóstico de estas lesiones, siendo de mayor demanda, especificidad y sensibilidad el USG duplex; se han intentado otras modalidades de imagenología como lo son la resonancia magnética, el USG intraarterial, y la tomografía por emisión de positrones sin que superen a los mencionados anteriormente (50,53). Una vez realizado el diagnóstico en los pacientes, el paso a seguir es la valoración para someter al paciente a una acción intervencionista que pudiera mejorar la circulación sanguínea a este nivel con lo que se garantizaría una mayor funcionalidad y calidad de vida de estos individuos. Dentro de estas intervenciones se encuentran la endarterectomía y la dilatación arterial con balones, siendo diferentes tanto en el pronóstico, tiempo hospitalario, complicaciones y costos en varios miles de dólares para la

realización de una adecuada rehabilitación, y finalmente aunque se haga una detección temprana y se dé un manejo integral, los costos médico-quirúrgicos implicados en este ámbito llevan a la decisión del paciente a no realizarse acciones definitivas para mejorar su problema vascular, lo cual progresa a pesar de todo y llevan al individuo a un estado de invalidez e inclusive de una mortalidad acelerada y súbita.

JUSTIFICACION.-

Conocer la frecuencia de aterosclerosis a nivel carotídeo e iliaco en el paciente con DMNID en un hospital de segundo nivel y si éstas estan relacionadas con el nivel de lípidos séricos y el tiempo de evolución de la DM.

HIPOTESIS DE NULIDAD.-

Los pacientes con DMNID desarrollan prontamente aterosclerosis vascular y ésta es dependiente del tiempo de evolución de la enfermedad y el nivel de lípidos séricos.

HIPOTESIS ALTERNA:

Los pacientes con DMNID desarrollan prontamente aterosclerosis vascular independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad y el nivel de lípidos séricos.

OBJETIVO.-

Conocer la frecuencia de placas de ateroma a nivel carotídeo e ilíaco en sujetos con DMNID que acuden al servicio de Medicina Interna de un hospital de segundo nivel por medio de ultrasonograma de tiempo real.

MATERIAL Y METODO.

Se incluirán un total de 50 sujetos con DMNID mayores de 40 años divididos en tres subgrupos de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad de la siguiente manera. Subgrupo I, 15 sujetos con evolución entre 5 y 10 años; subgrupo II, 15 enfermos con evolución entre 10-15 años, y subgrupo III, 20 pacientes con DMNID de mas de 15 años de evolución. Comparándose con un grupo similar en cuanto a edad y sexo de 50 individuos no diabéticos. En los 3 grupos se realizó búsqueda de placas ateroscleróticas en arterias carótidas e ilíacas por ultrasonido en tiempo real, así como perfil de lípidos.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes diabéticos no insulino dependientes, mayores de 40 años, con cinco o más años de evolución de la enfermedad, independientemente del tratamiento empleado para el control de la patología.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente menores de 40 años, o con menos de cinco años de evolución de la enfermedad, así como pacientes diabéticos insulino dependientes.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

Pacientes diabéticos no insulino dependientes con diagnóstico de complicaciones agudas de la enfermedad, así como algún otro evento agudo que requiera de hospitalización o impida su traslado a la sala de ultrasonograma.

TIPO DE INVESTIGACION.

El presente trabajo tiene las siguientes características metodológicas:

Observacional

Transversal

Prospectivo

Comparativo

Abierto

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Un grupo de 100 personas divididas en cuatro subgrupos, cada uno distribuido de la siguiente manera.

GRUPO I.- 15 pacientes con DMNID con evolución de la patología entre 5-10 años

GRUPO II.- 15 enfermos de DMNID con evolución entre 10-15 años.

GRUPO III - 20 pacientes con un tiempo de evolución de la DMNID de más de 15 años de evolución.

GRUPO IV.- Grupo control con 50 pacientes sanos.

TIEMPO DE ESTUDIO:

La presente investigación se llevará a cabo en el Hospital General de Ticomán ubicado en la Calle Plan de San Luis s/n en México, D.F., en un período comprendido entre junio a mayo de 1995, a las personas que tuvieron criterios de inclusión, se les realizará estudio ultrasonográfico en tiempo real tanto a nivel carotídeo e ilíaco, se realizará determinación sérica de lípidos como son: colesterol, triglicéridos, LDL, HDL y lípidos totales, previa información y aceptación del paciente para la realización de los estudios

METODO ESTADISTICO:

T de Student.

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS.

NOMBRE: _____

SEXO: _____

EDAD: _____

EXPEDIENTE: _____

AÑOS DE SER DIABETICO: _____

RESULTADOS DE PERFIL DE LIPIDOS:

COLESTEROL: _____

TRIGLICERIDOS: _____

LDL: _____

HDL: _____

LIPIDOS TOTALES: _____

USG A NIVEL CAROTIDEO E ILIACO:

RESULTADOS:

En los 50 pacientes con DMNID (22 hombres y 28 mujeres) el rango de edad fue de 45 a 65 años, con una edad media de 55 años; 19 (13%) presentaron placa de ateroma a nivel carotídeo y 21 (42%) a nivel iliaco (14 de ellos con dislipidemia, mientras que ningún sujeto no diabético presentó placas de ateroma ($p < 0.005$), ni dislipidemia ($p < 0.05$), siendo más frecuente en los diabéticos con mayor tiempo de evolución de la enfermedad y que esto no se relaciona con los niveles séricos de lípidos.

DISCUSION:

La coexistencia de aterosclerosis con DMNDI es un fenómeno conocido por el clínico que maneja estos pacientes, de hecho la enfermedad se considera como un factor de riesgo coronario, además como se comentó previamente, tiende a coincidir con otras entidades como hipertensión arterial, dislipidemias y obesidad (todos ellos con RI), lo que favorece el desarrollo de la placa de ateroma (8,15).

Por lo anterior es necesario conocer los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales progresa la aterosclerosis y la forma de prevenirlo.

El primer aspecto es el manejo de la propia DMNDI, en el cual el uso de la sulfonilureas e insulina crea hiperinsulinemia en presencia de RI, lo cual es una situación proaterogénica, es importante señalar que estos efectos deletéreos de la insulina solamente ocurren en presencia de RI, como lo demuestra la ausencia de ellos en tumores productores de insulina (sin RI), por lo que aquellos tratamientos que eviten la hiperinsulinemia y rompan la RI potencialmente podrían beneficiar a estos pacientes (8).

El endotelio vascular es una entidad metabólicamente activa que juega un papel importante en la regulación de la función cardiovascular, las sustancias vasodilatadoras liberadas por el endotelio tienen un efecto antiaterogénico y antiagregante, mientras que las vasoconstrictoras favorecen la aterogénesis (55). Se ha encontrado disfunción endotelial en las primeras fases de la enfermedad vascular, que si se dejan evolucionar producen cambios estructurales que finalmente llevan a la aterosclerosis y trombosis (56).

Es un hecho conocido que el óxido nítrico (ON) posee un marcado efecto antiaterogénico, su presencia evita entre otras cosas la adhesión de macrófagos al endotelio, la infiltración del mismo por estos y su conversión a células espumosas. También es conocido que los factores de riesgo coronario disminuyen la producción endotelial de ON, de hecho tanto las LDL oxidadas como discretas elevaciones de la glucemia inhiben en minutos esta acción (56,57). Así mismo se sabe que la RI inhibe la producción endotelial de ON, hecho que contribuye a los efectos hipertensivos de la propia RI (58).

La extensión de la aterosclerosis correlacionada en humanos con la incapacidad de relajación mediada por el endotelio, en conejos la inhibición de la sintetasa de ON aumenta proporcionalmente el grado de aterosclerosis aórtica, la administración de grandes cantidades de L-arginina (precursor del ON) a conejos hipercolesterolémicos reactiva la función relajadora del endotelio produciendo regresión de la aterosclerosis sin modificar cifras de colesterol, lo que sugiere que el impedimento de la relajación endotelial es causa y no efecto de los ateromas, en la figura #1 se muestra estas interacciones (57-60).

En la DMNID se ha encontrado disminución de la síntesis de ON a nivel endotelial, con excepción de piel y riñón, donde esta aumentada, lo cual favorece el incremento de flujo y podría explicar en parte la fisiopatología de la nefropatía diabética (57).

Además de la RI, el descontrol metabólico, las dislipidemias, la pérdida de la nitrovasodilatación y la coexistencia de otros factores de riesgo, en la DMNID participan otros eventos que favorecen la progresión de las placas de ateroma, tales como la presencia de radicales libres de oxígeno, algunos vasoconstrictores como endotelina, angiotensina II, tromboxanos y eicosanoides (en etapas iniciales, recolectores de radicales libres, inhibidores de ciclooxigenasa, antioxidantes e inhibidores de la ECA muestran efecto antaterogénico en animales), el diacilglicerol y los productos finales de la glucosilación avanzada también producen disfunción endotelial e inhibición de la síntesis de ON, de hecho la aminoguanetidina a nivel experimental favorece relajación dependiente de endotelio, inhibe agregación de leucocitos al mismo tiempo y la oxidación de lipoproteínas (56,57,61).

En nuestro estudio encontramos una incidencia significativamente mayor de placas de ateroma en arterias carótidas e ilíacas de pacientes diabéticos con respecto a los no diabéticos proporcionalmente al tiempo de evolución de la enfermedad y en forma paralela a la hipercolesterolemia que presentaron estos individuos, lo que hace resaltar dos situaciones en el manejo integral de estos pacientes.

Primero la necesidad de evaluar y en su caso tratar todos los factores de riesgo aterogénico que presenta el paciente, segundo nuestros resultados apoyan el uso sistemático del ultrasonido como método para evaluar la presencia de placas de ateroma en sitios que como los rastreados en este trabajo, pueden tener gran trascendencia clínica, lo que permitiría detectarlos oportunamente y actuar antes de que sobrevenga la complicación, todo ello permitirá tratar al paciente en forma global y eventualmente mejorar la calidad y esperanza de vida del enfermo.

También es importante resaltar la necesidad de manejar a estos pacientes sin provocar hiperinsulinemia, por lo que se requiere tratamientos que permitan su control metabólico sin crear un perfil aterogénico, en este aspecto fármacos como acarbose y el metformin en entre otros (o la asociación de ambos) parecen cumplir con este requisito, aunque se requieren más estudios para establecer el papel real de estos medicamentos (8).

Aunado a lo anterior el conocimiento cada vez mayor de la fisiopatología de la disfunción endotelial y posterior aparición de aterosclerosis del paciente con DMNID y los pasos del mismo proceso donde es factible intervenir, quizás permitirá detener la progresión de la misma e incluso revertir farmacológicamente las ya establecidas.

CONCLUSIONES:

El paciente con DMNID cursa con placas de ateroma en arterias carótidas e ilíacas detectadas por ultrasonido en forma significativamente mayor a la presentada por los pacientes sin la patología y proporcionalmente al tiempo de evolución de la enfermedad y presencia de hipercolesterolemia. Ello permite proponer que este tipo de rastreo sea parte del protocolo de estudio de estos enfermos, lo que permitirá detectar dichas placas y tratarlas antes de que se presenten complicaciones.

El factor más importante para el desarrollo de disfunción endotelial y aterosclerosis en el paciente con DMNID es el descontrol metabólico y la hiperglucemia crónica resultante, por lo que deberá insistirse en el control adecuado del enfermo sin provocar hiperinsulinemia ni establecer un perfil metabólico aterogénico, además en el manejo de estos pacientes deben buscarse y en su caso tratarse simultáneamente todos los factores de riesgo que estén presentes para lograr un control integral del paciente.

En el establecimiento de la aterosclerosis en sujetos con DMNID intervienen numerosos eventos, del conocimiento de todos ellos dependerá la intervención oportuna para restaurar la función endotelial normal, evitar la aparición de placas de ateroma y en su caso incluso revertir las que ya se encuentren formadas

CUADRO # 1

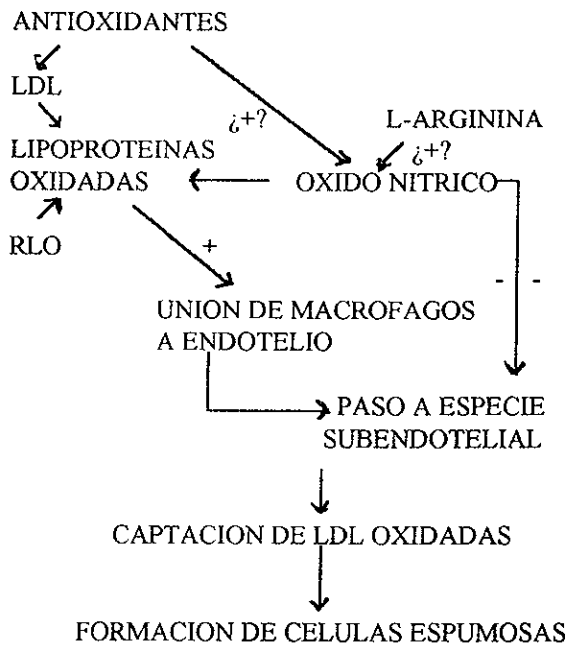
RASTREO CAROTIDEO EN DIABETICOS		
	placas de ateroma	dislipidemia
Grupo I	4 pacientes	2 pacientes
Grupo II	7 pacientes	5 pacientes
Grupo III	8 pacientes	7 pacientes

CUADRO II

RASTREO ILIACO EN DIABETICOS		
	placas de ateroma	dislipidemia
Grupo I	4 pacientes	2 pacientes
Grupo II	8 pacientes	5 pacientes
Grupo III	9 pacientes	7 pacientes

FIGURA #1

INTERACCION PROPUESTA ENTRE LIPOPROTEINAS, MACROFAGOS Y ENDOTELIO VASCULAR EN EL DESARROLLO DE LA ATEROESCLEROSIS.



LDL= LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD.

RLO= RADICALES LIBRES DE OXIGENO

+ = ESTIMULA

- = INHIBE

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Wolpert Enrique, Robles Díaz Guillermo, Reyes López Pedro. La Transición epidemiológica de las enfermedades crónicas y degenerativas en México. *Gaceta Médica de México* 1993; 129:185-189
- 2 - Anza Andraca Raul, Fraib Munan, Alberto C. Temas de Medicina Interna, Diabetes Mellitus Interamericana McGraw-Hill., México 1993, Vol 1, Núm 4; pp 621-975
- 3 - Otero F, Fierro H, Lugo A. La Diabetes Mellitus en el Instituto Mexicano del Seguro Social MIM 1995, 11 8-14
- 4 - Cabrera Pivaral Carlos Enrique, Novoa Merchaca Arnulfo, Centeno Lopez Ninel Mayan. Conocimientos, actitudes y prácticas dietéticas en pacientes con diabetes mellitus II. *Salud Pública Méx* 1991, 33 166-172
- 5 - Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 1997; 20 1183-1197
- 6 - Foster DW. Diabetes Mellitus. In Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. *Harrison's Principles of Internal Medicine* Vol II, 13th International edition 1994.
- 7 - Bloomgarden Zachary T. The 32nd annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes-macrovacular disease- *Diabetes care* 1997; 20. 1198-1201
- 8 - Rubio Guerra A F. Síndrome de Resistencia a la insulina- un mecanismo de supervivencia que se revierte- *Medicine* 1994, 4:1141-1153
- 9 - Biller J, Love Bb. Diabetes and Stroke, *Med Clin North Am* 1993; 77:95-110
- 10 - Niederkorn K. Asymptomatic carotid artery disease detected by duplex scanning: incidence and correlation with risk factors, cerebral blood flow and CT findings. *Eur Neurol* 1990; 30:61-66.
- 11 - Bonithon Kopp C, Touboul PJ, Berr C, Magne C, Ducim etere p. Factors of Carotid arterial enlargement in a population aged 59 to 71 years: the EVA Study. *Stroke* 1996, 27 654-660
- 12 - Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H. Asymptomatic hyperglycaemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. *Diabetologia* 1995, 38:585-91
- 13 - Simon A, Ciral P, Levenson J. Extracoronary atherosclerotic plaque at multiple sites and total coronary calcification deposit in asymptomatic men: Association with the coronary risk profile. *Circulation* 1995, 92 1414-1421
- 14 - Sprafka MJ, Burke GL, Folsom AR. Trends in prevalence of diabetes mellitus in patients with myocardial infarction and effect on diabetes on survival: The Minnesota Heart Survey. *Diabetes Care* 1992, 14 537-543
- 15 - Rubio Guerra AF, Lozano Nuevo JJ, Vargas Ayala G, Rodríguez López L, Sánchez García A. Avances en la fisiopatología de la hipertensión arterial. En prensa
- 16 - Glagou S, Zarus C, Giddens DP, Ku D. Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies from human arteries. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 11 1018-1031
- 17 - Gibbons GH, Dzau V. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994; 330 1431-1438
- 18 - Méndez J, Baldera F, Revilla M, Isias S. Metabolismo de lípidos y lipoproteínas en la diabetes mellitus. *Rev Med IMSS* 1995, 33 101-106
- 19 - Laborde JC, Palmaz JC, Rivera FJ, Encarnacion CE, Picot MC, Duogherthy SP. Influence of anatomic distribution of atherosclerosis on the outcome of revascularization with iliac stent placement. *J Vasc Interv Radiol* 1995;6:513-521.
- 20 - Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes: The ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 1995;1432-1443
- 21 - Young N, Soo YS, Fischer P. Comparison of duplex ultrasound with angiography in assessment of carotid bifurcation disease. *Australas Radiol* 1992;36 54-58.

- 22 - Reaven Gerald M Role of Insulin resistance in human disease *Diabetes* 198, 37 1595-607
- 23 - Reaven Gerald M Role of Insulin resistance, hyperinsulinemia, and hypertriglyceridemia in the etiology and clinical course of hypertension *American J Medicine* 1991, 52a, 75-125
- 24 - Lifshutz Gunzberg A El Síndrome X *Rev Med IMSS (Méx)* 1991, 29 221-224
- 25 - Nestler John E Assessment of insulin resistance *Science and Medicine* 1994, Sep-Oct 58-67
- 26 - Youngren J F, Goldfine I D The Molecular Basis of Insulin Resistance *Science and Medicine* 1997, May-Jun 18-27
- 27 - DeFronzo Ralph A, Ferrannini Eleuterio. Insulin Resistance A multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease- *Diabetes care* 1991,14 173-186
- 28 - Posadas Romero C Dislipidemias y aterosclerosis Mexico, D F , Interamericana Mc Graw-Hill 1995 281 pp
- 29 - Ferrannini Ele, Viehi Silvia, Beck-Nielsen Henning, Laakso Markku, Paolisso Giuseppe, Smith Ulf Insulin action and age *Diabetes* 1996, 45 947-953
- 30 - Semenkovich Clay F, Heinecke Jayw The mystery of diabetes and atherosclerosis Time for a new plot *Diabetes* 1997, 46 327-334
- 31 - Howard Barbara V Pathogenesis of diabetic dyslipidemia *Diabetes Reviews* 1995,3 423-432
- 32 - McClain Donald A, Crook Enol D Hexosamines and insulin resistance *Diabetes* 1996, 45-1003-1009
- 33 - Missou Rossen M Stoik Ronald P, Van Der Bom Johanna Plasma fibrinogen in NIDDM The Rotterdam study *Diabetes Care* 1996,19 157-159
- 34 - Leibowitz G, Cerasi E Sulphonylurea treatment of NIDDM patients with cardiovascular disease a mixed blessing? *Diabetologia* 1996, 39 503-514
- 35 - Panten V Schwanstecher M Schwanstecher C Sulfonylurea receptors and mechanism of sulfonylurea action *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996, 104 1-9
- 36 - Kuehnle HF New therapeutic agents for the treatment of NIDDM *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996, 104 93-101
- 37 - Poiksen Nielsk, Munt Stephen R, Steers Jeffrey L Mechanisms of sulfonylurea's stimulation of insulin secretion in vivo *Diabetes* 1996, 45 1792-1797
- 38 - Iwamoto Yasuhiko, Kosaka Kinon, Kuzuya Takeshi, Akanuma Yasuo, Shungeta Yukio, Kaneko Toshio Effects of troglitazone A new hypoglycemic agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet therapy *Diabetes Care* 1996, 19 151-155
- 39 - Sanel Alan R, Olefsky Jerrold M Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996, 45 1661-1669
- 40 - Cocozza M Picano T, Oliviero V Russo Ni Coto V, Milani M Effects of picotamide an antithromboxane agent on carotid atherosclerotic evolution A two year, double-blind placebo-controlled study in diabetic patients *Stroke* 1995, 26 597-601
- 41 - Saloranta Carola, Taskanen Marja-Riitta, Widen Elisabeth Metabolic consequences of sustained suppression of free fatty acids by acipimox in patients with NIDDM *diabetes* 1993, 42 1159-1566
- 42 - Puhakainen Ilpo, Ylä-Juuri Hannele Inhibition of lipolysis decreases lipid oxidation and gluconeogenesis from lactate but not fasting hyperglycemia or total hepatic glucose production in NIDDM *diabetes* 1993, 42 1694-1699
- 43 - Worm Dorte, Henriksen Jan E, Vaag Allan Pronounced blood glucose- Lowering effect of the antihypolytic drug acipimox in noninsulin- dependent diabetes mellitus patients during a 3-day intensified treatment period *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 78 717-721
- 44 - Lou Z, Harada Ts, London S, Gajdusek C, Mayberg M Antioxidant and iron-chelatin agents in cerebral vasospasm *Neurosurgery* 1995 37 1154-1159

- 45 - Bloomgarden Zachary Antioxidants and diabetes *Diabetes care* 1997, 20 670-673
- 46 - Suama C, Dean RT, Man J Stocker R Human atherosclerotic plaque contains both oxidized lipids and relatively large amounts of alpha-tocopherol and ascorbate *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995 15 1616-1624
- 47 - Rubio Guerra AF, Lozano Nivazo JJ, Narvaez Rivera JL. La lipoproteína a, un factor de riesgo coronario independiente *Rev Mex Cardiología* 1994, 5 25-31
- 48 - Toshiaki M, Masuyama T, Kazuhiro Y, Naito J Endothelial dysfunction in the early stage of atherosclerosis precedes appearance of intimal lesions assessable With intravascular Ultrasound *Am Heart J* 1996, 131 231-238
- 49 - Blakeley D, Oddone E, Hasselblad V, Simel D, Matchar D Noninvasive Carotid artery testing: A meta-analytic review *Ann Intern Med* 1995, 122 360-367
- 50 - Amarencu P, Cohen A, Tzouno C, Bertrand B. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic Stroke *N Engl J Med* 1994, 331 1474-1479
- 51 - Lewis RF, Abrahamowicz M, C'it, R, Battista R Predictive power of duplex Ultrasonography in asymptomatic carotid disease *Ann Intern Med* 1997, 127 13-20
- 52 - Pujia A, rubba P, Spence MP Prevalence of extracranial carotid artery disease detectable by echo-Doppler in an elderly population *Stroke* 1992, 23 818-822
- 53 - Persson J, Stavenow L, Wikstrand J Noninvasive quantification of atherosclerotic lesions. Reproducibility of ultrasonographic measurements of arterial wall thickness and plaque size. *Arterioscler Thromb* 199, 12 261-266
- 54 - Rubio AF Endoteo vascular e hipertensión arterial en Rubio AF Hipertensión arterial *Temas de Medicina Interna México Interamericana* 1995 p g 99-106
- 55 - Davies M, Fulton J, Hagen P Clinical Biology of nitric oxide *Br J Surg* 1995, 82 1598-610
- 56 - Cohen R The role of nitric oxide and other endothelium-derived vasoactive substances in vascular disease *Progress in Cardiovascular Disease* 1995 38 105-128
- 57 - Vargas G, Rubio AF, Lozano JJ, Rodríguez L, Torres A El óxido nítrico más que un factor relajante endotelial *MiM* 1996, 12 110-116
- 58 - Cayatte AJ, Palacino JJ, Harten K Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointimal formation and impairs endothelial function in hypercholesterolemic rabbits *Arterioscler Thromb* 1994, 14 753-759
- 59 - Cooke JP, Singer AH, Tsao PS Antiatherogenic effects of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbits *J Clin Invest* 1992, 90 1168-1172
- 60 - Bucala R, Tracey KJ, Cerami A Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilation in experimental diabetes *J Clin Invest* 1991, 87 432-438
- 61 - Bell David SH Stroke in the diabetic patient *Diabetes Care* 1994, 17 213-219.