

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

**EFFECTO DEL CONTROL GLUCÉMICO
Y DEL EJERCICIO FÍSICO
SOBRE MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR
EN LA DIABETES MELLITUS**

**Mercedes Rigla Cros
2001**

El Dr. Antonio Pérez Pérez, Médico Adjunto del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y el Dr. Josep Maria Pou i Torelló, Profesor titular de Medicina (Endocrinología) de la Universitat Autònoma de Barcelona y Jefe de Sección del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, en calidad de directores de esta Tesis,

DECLARAN:

La Tesis Doctoral titulada “Efecto del control glucémico y del ejercicio físico sobre marcadores de riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus”, ha sido realizada por D^a . Mercedes Rigla Cros bajo nuestra dirección y reúne las condiciones necesarias para su presentación y defensa en su día ante el tribunal correspondiente.

Lo cual firmamos en Barcelona, a 15 de julio de dos mil uno.

Antonio Pérez Pérez

Josep M. Pou Torelló

<i>Índice</i>	i
<i>Agradecimientos</i>	v
<i>Abreviaturas</i>	ix
1. Introducción	1
1.1. Diabetes Mellitus y enfermedad cardiovascular	1
1.1.1. Enfermedad cardiovascular en la diabetes tipo 1	2
1.1.1.1. Cardiopatía isquémica	2
1.1.1.2. Enfermedad cerebrovascular	3
1.1.1.3. Enfermedad vascular periférica	4
1.1.2. Enfermedad cardiovascular en la diabetes tipo 2	4
1.1.2.1. Cardiopatía isquémica	4
1.1.2.2. Enfermedad cerebrovascular	6
1.1.2.3. Enfermedad vascular periférica	6
1.2. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en la diabetes: alteraciones lipídicas y del endotelio vascular	7
1.2.1. Alteraciones lipídicas en la diabetes tipo 1: cambios cuantitativos	7
1.2.2. Alteraciones lipídicas en la diabetes tipo 2: cambios cuantitativos	10
1.2.3. Lipoproteína(a) y diabetes	12
1.2.3.1. Lipoproteína(a): características	12
1.2.3.2. Lipoproteína(a) y riesgo cardiovascular	13
1.2.3.3. Lipoproteína(a) y diabetes mellitus tipo 1	14
1.2.3.4. Lipoproteína(a) y diabetes mellitus tipo 2	15
1.2.4. Modificaciones de las LDL y diabetes: composición	16

1.2.4.1.	Composición de las LDL en la diabetes tipo 1	17
1.2.4.2.	Composición de las LDL en la diabetes tipo 2	17
1.2.5.	Modificaciones de las LDL y diabetes: subfracciones	17
1.2.5.1.	Fenotipos de LDL y diabetes tipo 1	21
1.2.5.2.	Fenotipos de LDL y diabetes tipo 2	21
1.2.6.	Modificaciones de las LDL y diabetes: susceptibilidad a la oxidación	24
1.2.6.1.	Susceptibilidad a la oxidación en la diabetes tipo 1	25
1.2.6.2.	Susceptibilidad a la oxidación en la diabetes tipo 2	26
1.2.7.	Modificaciones de las LDL y diabetes: LDL electronegativa	26
1.2.7.1.	LDL electronegativa y diabetes tipo 1	27
1.2.7.2.	LDL electronegativa y diabetes tipo 2	28
1.3.	Lesión endotelial y complicaciones de la diabetes mellitus	28
1.3.1.	Funciones del endotelio vascular	28
1.3.2.	Estudio fisiológico-farmacológico de la función endotelial	31
1.3.2.1.	Función endotelial y diabetes tipo 1	33
1.3.2.2.	Función endotelial y diabetes tipo 2	34
1.3.3.	Marcadores de lesión endotelial relacionados con la coagulación y la fibrinólisis	35
1.3.3.1.	Trombomodulina	35
1.3.3.1.1.	Trombomodulina y diabetes mellitus	38
1.3.3.2.	Tissue Factor Pathway Inhibitor	39
1.3.3.2.1.	Tissue Factor Pathway Inhibitor y diabetes mellitus	41
1.3.3.3.	Factor von Willebrand (vWF)	41
1.3.3.3.1.	vWF y diabetes mellitus	43
1.3.3.4.	Marcadores implicados en la fibrinólisis: t-PA/PAI-1	44

1.3.3.5.	Fibrinógeno y Factor VII	46
1.4.	Prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes	47
1.4.1.	Control glucémico y riesgo cardiovascular en la diabetes	47
1.4.1.1.	Alteraciones del metabolismo hidrogenado y enfermedad cardiovascular	47
1.4.1.2.	Efecto de la mejoría del control glucémico sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular	50
1.4.1.3.	Efecto del control glucémico sobre los factores de riesgo cardiovascular	51
1.4.1.3.1.	Efecto del control glucémico en la función endotelial y marcadores de lesión endotelial	52
1.4.2.	Ejercicio físico y riesgo cardiovascular	53
1.4.2.1.	Ejercicio físico y prevención primaria de la enfermedad cardiovascular	54
1.4.2.2.	Ejercicio físico y prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular	55
1.4.3.	Efecto del ejercicio físico sobre los factores de riesgo cardiovascular	56
1.4.3.1.	Ejercicio físico y dislipemia: cambios cuantitativos y cualitativos	56
1.4.3.2.	Ejercicio físico y lipoproteína(a)	60
1.4.3.3.	Ejercicio físico y resistencia insulínica	64
1.4.3.4.	Ejercicio físico y obesidad central	65
1.4.3.5.	Ejercicio físico e hipertensión arterial	66
1.4.3.6.	Ejercicio físico y función endotelial	67
1.4.3.7.	Efecto del ejercicio físico en la trombosis y la fibrinólisis	68
1.4.4.	Ejercicio físico y diabetes mellitus	71
1.4.4.1.	Ejercicio físico y diabetes mellitus tipo 1	71
1.4.4.2.	Ejercicio físico y diabetes mellitus tipo 2	72
2.	Justificación-Hipótesis	75
3.	Objetivos	79

4.	Publicaciones	81
5.	Discusión conjunta	83
5.1.	Alteraciones lipoprotéicas cuantitativas y cualitativas	84
5.1.1.	Efectos del ejercicio físico sobre las alteraciones cuantitativas y cualitativas en la diabetes mellitus	85
5.2.	Marcadores de lesión endotelial	93
5.2.1.	Efecto de la optimización del control glucémico en los marcadores de lesión endotelial	94
5.2.2.	Efecto del ejercicio físico en los marcadores de lesión endotelial	98
6.	Conclusiones	101
7.	Bibliografía	103

Agradecimientos

En el proyecto y realización de esta tesis han colaborado tantas personas que su enumeración desmotivaría a cualquier posible lector de estas páginas. Por ello, aunque todos y cada uno están presentes en mi agradecimiento y mi recuerdo, me veo en la obligación de nombrar de forma explícita sólo a aquellas personas que han intervenido de una forma muy directa en ella.

Al Dr. Antonio Pérez Pérez, padre de la idea, promotor del trabajo, paciente corrector del texto, y responsable del mérito que pueda tener esta tesis. De él he intentado aprender no sólo muchos conceptos fundamentales que ha tenido a bien compartir conmigo, si no también el rigor que imprime a todo su trabajo.

Al Dr. Josep M^a Pou Torelló, amigo incondicional y ejemplo de cómo se pueden mantener siempre vivas la generosidad en el tratamiento de los pacientes y la ilusión en los proyectos de investigación.

Al Prof. Alberto de Leiva Hidalgo, jefe de Servicio, Catedrático, autoridad internacional en el campo de la endocrinología y sin embargo buen compañero y buen amigo; poseedor de una envidiable y enorme capacidad de trabajo que sé que nunca tendré.

Al Dr. Jordi Ordóñez Llanos y su equipo de investigadores (especialmente Jose Luís Sánchez-Quesada, Amalia Payés, Óscar Jorba) cuya colaboración ha sido imprescindible en la realización de buena parte del trabajo. Este agradecimiento incorpora la petición explícita de que nuestra relación siga en el futuro tanto el lo profesional como en lo personal.

A los Dres. Jordi Fontcuberta y Jose Mateo, responsables de las determinaciones de los factores relacionados con la coagulación y la fibrinólisis. Espero que sigamos colaborando de forma tan positiva para todos.

A la Dra. Assumpta Caixàs, excelente profesional de la medicina practicada con alegría y al mismo tiempo de forma rigurosa. El trabajo de esta tesis tiene como punto de partida su tesis y sus artículos, ejemplo que he intentado seguir fielmente.

A los Dres. Josep R. Serra y Teresa Prat, que colaboraron en la realización de las pruebas de esfuerzo y en el diseño de los programas de ejercicio con un alto grado de profesionalidad y buen hacer.

A la Dra. Ana Wägner, la admiración por su capacidad de trabajar bien y sus incontables talentos sólo se ve superada por la gran amistad que nos une. Una delicia trabajar con gente así.

A las Dras. Susan Webb y Rosa Corcoy, de las que siempre he recibido, con la generosidad y paciencia que las caracteriza, múltiples lecciones de endocrinología y de buen compañerismo.

A los Dres. Manel Puig-Domingo y Dídac Mauricio, dos amigos con los que pude trabajar durante el periodo de realización de esta tesis y a los que echo mucho de menos.

A los médicos residentes, ex-residentes y becarios, J.A. Arroyo, R.Cabezas, P.Vidal, X.Ampudia, G.Giménez, A.Ortiz, E.Mato, A.Chico, A.Caballero, M.Albareda, J.Puig, E.Ortega, A.Mestrón, G.Gallo, J.M.Cubero, M.Hernández y M.J.Barahona. Gracias a todos por mantener siempre un ambiente muy distendido y alegre en el trabajo. Lo prometido es deuda y habrá celebración gastronómica para todos.

A las enfermeras/os del Centro de Diabetes-Hospital de Día- CAP: E.Belda, J.Úbeda, M.A.María, J.Gaitán, E.Martín, L. Erdozain, así como a las que trabajan en las salas de ingreso por las que hemos ido pasando. Gracias por colaborar en el trabajo y por prestarnos a familiares para participar como controles. Impagable.

A Eulàlia Bruguès, única en la especie de informáticos que piensan en las necesidades de los profesionales médicos. Gracias por todo.

A las Administrativas, P.Cañas, A.Martí, A.Oviedo que han llamado a pacientes, pedido historias clínicas, etc, sin poner pegas.

A mi familia, mis padres (unos santos), hermanos/as y sobrinas (unos demonios), por tantas cosas que para poderse nombrar se necesitaría otra vida.

A mis amigos,.....

*.... yo me fié de la verdad
y la verdad
a mí me engañó...*

Bernardo, el de los lobitos.

Abreviaturas

apo A-I	Apoproteína A-I
Apo A-II	Apoproteína A-II
apo(a)	Apoproteína (a)
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
AVC	Accidente vascular cerebral
CETP	Proteína transferidora de ésteres de colesterol
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DCCT	Diabetes control and complications trial
DFD	Dilatación flujo-dependiente
DIGAMI	Diabetes Mellitus, Insulin and glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction
F IXa	Factor IX activado
F Va	Factor V activado
F VIIa	Factor VII activado
F Xa	Factor X activado
HbA_{1c}	Hemoglobina A _{1c}
HbA1c	Hemoglobina glicada A1c
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
ICAM	Molécula de adhesión intercelular
IDL	Lipoproteínas de densidad intermedia
IL-1	Interleuquina 1
IMC	Índice de masa corporal
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LDL(-)	LDL electronegativa
LH	Lipasa hepática
Lp(a)	Lipoproteína (a)
LPL	Lipoproteínlipasa
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MRFIT	Multiple Risk Factor Intervention Trial
NO	Óxido nítrico
NOS	Sintetasa del óxido nítrico
PAI-1-1	Inhibidor del activador del plasminógeno-1
TF	Factor tisular
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
TG	Triglicéridos
TM	Trombomodulina
TNF	Factor de necrosis tumoral
t-PA	Activador tisular del plasminógeno
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study Group
VCAM	Molécula de adhesión celular vascular
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
VO_{2 max}	Consumo máximo de oxígeno
vWF	Factor von Willebrand

1. Introducción

1.1 Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular

La diabetes mellitus se asocia a un incremento del riesgo de presentar cualquiera de las formas clínicas de la enfermedad vascular arteriosclerótica. Este aumento del riesgo se evidencia ya en los sujetos con intolerancia a la glucosa (Pyörälä K 1987). La enfermedad cardiovascular, que es de 2 a 5 veces más frecuente que en la población no diabética (Zimmet PZ 1992; Laakso M 1997), constituye además la principal causa de muerte en la población diabética. Por otro lado, mientras la prevalencia de enfermedad microangiopática en la diabetes es similar entre los diferentes países, la distribución de la enfermedad macroangiopática sigue el mismo patrón geográfico que en las poblaciones no diabéticas, por lo que deben haber factores genéticos, raciales, o bien culturales-ambientales que tengan una especial influencia (The World Health Organization Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics 1985).

Aunque la presencia de diabetes, especialmente tipo 2, se asocia a una mayor incidencia de otros factores de riesgo cardiovascular tales como dislipemia, obesidad e hipertensión arterial, éstos no justifican el exceso de riesgo presente en la diabetes. En este sentido existen factores más específicos asociados a la diabetes (disfunción endotelial, alteraciones de la coagulación, modificaciones de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), etc.), que podrían contribuir a que ésta actúe como un factor independiente de enfermedad cardiovascular (Zimmet PZ 1997).

Los datos epidemiológicos referentes a las diferentes manifestaciones clínicas de la arteriosclerosis se presentarán de forma separada para la diabetes tipo 1 y para la diabetes tipo 2, puesto que son entidades patogénicamente diferentes que muestran diferencias en cuanto a la prevalencia de las diversas formas clínicas de macroangiopatía.

1.1.1 Enfermedad cardiovascular en la diabetes tipo 1

1.1.1.1 Cardiopatía isquémica

La diabetes tipo 1 multiplica por 10 el riesgo de enfermedad cardiovascular y por 4-8 la mortalidad en adultos jóvenes (Krolewski AS 1987). A pesar de su relevancia clínica, los estudios sobre riesgo cardiovascular en la diabetes tipo 1 son muy escasos. Un análisis *a posteriori* de los datos del EURODIAB IDDM complications Study (población europea) y del Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study (población norteamericana), mostró un 8% de prevalencia de episodios agudos cardiovasculares en sujetos con diabetes tipo 1 de edad media de 28 años con un tiempo medio de evolución de 18 años (Orchard TJ 1998; Lloyd CE 1996). El Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy observa un incremento en la mortalidad por cardiopatía isquémica de 9:1 para hombres y 14:1 para mujeres con respecto a la población no diabética (Moss SE 1991a). Por tanto, el hallazgo más característico sería que el incremento del riesgo es superior en la mujer que en el hombre con diabetes, perdiéndose el efecto protector asociado al sexo femenino (Koivisto VA 1996; Lloyd CE 1996).

Como en el caso de la diabetes tipo 2, la causa de este incremento de riesgo no se ha podido determinar ya que su asociación con los factores de riesgo cardiovascular clásicos sólo explica parte de esta tendencia. Recientemente, un estudio prospectivo con 7 años de seguimiento de pacientes sin nefropatía, demostró que el mal control glucémico predice la enfermedad coronaria en estos pacientes (Lehto S 1999), siendo, junto a la duración de la diabetes y al antecedente de infarto de miocardio los tres mejores predictores. Sin embargo, esta relación no es tan clara en otros estudios, como el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). En este estudio aunque el número de eventos fue menor en el grupo que siguió tratamiento intensivo, no existió

significación estadística, posiblemente en relación al escaso número de episodios agudos dada la edad joven de los pacientes. Lo que sí parece claramente demostrado es la acción beneficiosa del control glucémico sobre algunos factores asociados al desarrollo de la arteriosclerosis, como la dislipemia (DCCT 1993; Lopes-Virella 1983; Lopes-Virella 1981; Caixàs A 1997; Pérez A 2000).

La presencia de nefropatía diabética eleva enormemente el riesgo cardiovascular en la diabetes tipo 1, así en pacientes no nefrópatas éste sería de 2-4 veces superior al de la población no diabética, mientras que en sujetos con enfermedad renal éste se incrementaría hasta ser 20-40 veces superior (Borch-Johnsen K 1987). Igualmente, otros autores han demostrado que la nefropatía es el predictor más potente de enfermedad coronaria en la diabetes tipo 1 (Jensen T 1987; Deckert T 1996; Messent JW 1992; Forrest KYZ 2000). En estos pacientes, la aparición de microalbuminuria triplica el riesgo de muerte de origen cardiovascular (Messen JW 1992) y multiplica por 8 la incidencia de enfermedad coronaria (Jensen T 1987).

1.1.1.2. Enfermedad Cerebrovascular

La incidencia de enfermedad cerebrovascular en la diabetes tipo 1 ha sido poco estudiada y los resultados son discordantes. En un grupo de mujeres la incidencia de accidente vascular cerebral fue 10 veces superior a la población general (Manson JE 1991). Por otro lado, en el Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study, la incidencia registrada fue sólo de un 0,3-1,4% (Orchard 1998). En el Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetes Retinopathy la mortalidad derivada de la enfermedad cerebrovascular fue 4 veces superior a la población control (Moss SE 1991a), y sería la causa de muerte en el 7% de los casos (Deckert T 1978, Turndbrige 1981).

Por lo que respecta a la relación entre enfermedad cerebrovascular y control glucémico el estudio más importante es el derivado del Diabetes Control and Complications Trial

(DCCT). Aproximadamente 18 meses después de finalizar el estudio se valoraron por ecografía de alta resolución las arterias carótidas de 1325 pacientes con diabetes tipo 1, de entre 19 y 51 años de edad, con un tiempo de evolución entre 6,3 y 26,1 años. El grosor de la pared (íntima + media) no se relacionó con la HbA1c en el momento del estudio ni con la HbA1c media durante el periodo inicial de seguimiento dentro del DCCT. (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group 1999a).

1.1.1.3. Enfermedad vascular periférica

Actualmente sólo disponemos de estudios de prevalencia de difícil comparación por ser los métodos de diagnóstico diferentes entre sí. En el Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study, el 34% de los hombres y el 26% de las mujeres con diabetes presentaban el cociente tobillo/brazo de la presión sistólica disminuido (Orchard 1990). La prevalencia disminuyó en los hombres (11%) y aumentó en las mujeres (34%) a los 30 años de evolución. Este descenso en los hombres podría explicarse probablemente por la mayor mortalidad de origen cardiovascular en aquellos con enfermedad vascular periférica.

En el Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetes Retinopathy (Moss SE 1991b) la incidencia de amputaciones a los 4 años fue del 2%.

En conclusión, la ausencia de estudios epidemiológicos de incidencia hace que sea difícil conocer cómo afecta la enfermedad vascular periférica en la diabetes tipo 1.

1.1.2 Enfermedad cardiovascular en la diabetes tipo 2

1.1.2.1 Cardiopatía isquémica

Supone la principal causa de muerte en la población diabética (Laakso 1998). Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen un aumento del riesgo de presentar un infarto agudo de miocardio (IAM) de 3 (hombres) a 6 veces (mujeres) superior en comparación con la

población no diabética. Aunque ni el tamaño ni la localización del IAM (Lehto S 1994; Mak KH 1993) son diferentes, la mortalidad asociada es de 2 a 3 veces superior en la población diabética (Kannel WB 1979; Miettinen H 1998; Löwel H 2000). Este hecho diferencial en cuanto a pronóstico que supone la presencia de diabetes se ha atribuido a la localización multivascular de la afectación coronaria (Kip 1996; Waldecker B 1999), y al mayor fracaso de la funcionalidad miocárdica residual post-infarto, siendo más frecuente el fallo cardíaco y el shock cardiogénico (Waldecker B 1999). La *miocardiopatía diabética*, término con que se describe la fibrosis y la hipertrofia de las células musculares cardíacas que condicionan la mayor rigidez de las paredes ventriculares observada en la diabetes (Spector KS 1998), conlleva que el miocardio no lesionado sea disfuncional.

La proporción de mujeres de entre los pacientes con clínica de coronariopatía es superior en la población diabética con respecto a la no diabética (Brezinka V 1994, Stein 1995, Wilson PW 1998, Waldecker 1999). Por otro lado, las mujeres diabéticas tienen un mayor riesgo de muerte después de un IAM que los hombres diabéticos o las mujeres no diabéticas (Goldberg RJ 1996; Albert C 1996). Estos y otros resultados indican que la diabetes suprime el efecto protector cardiovascular que posee la mujer premenopáusica (Albert C 1996; Barrett-Connor E 1991).

El excesivo riesgo coronario (Stamler J 1993) del paciente diabético, que se iguala al del sujeto no diabético que ya ha sufrido un IAM (Haffner SM 1998), ha sido recogido recientemente en las recomendaciones de las sociedades internacionales, que han establecido objetivos de tratamiento de los diversos factores de riesgo cardiovascular iguales a los de la prevención secundaria (ADA 2001, Joint National Committee VI).

1.1.2.2 Enfermedad cerebrovascular

El riesgo de sufrir un accidente vascular cerebral (AVC) está incrementado en los pacientes diabéticos, en los que la mortalidad post-AVC es también más elevada (Bell DS 1994). Aproximadamente el 13% de los pacientes con diabetes ha sufrido un AVC (Grundy SM 1999). En el estudio MRFIT se observó que el riesgo de AVC mortal no hemorrágico era 3.8 veces superior (95% IC 2,7-5,3) en los sujetos con diabetes (Neaton JD 1993). En la mayoría de estudios el riesgo de presentar manifestaciones clínicas de enfermedad cerebrovascular en la diabetes es 2-3 veces superior (Kannel WB 1979; Fuller JH 1983; Abbot RD 1987; Barrett-Connor E 1988; Manson JE 1991). En el estudio de Lehto y col. el riesgo de AVC fue de 2-3 veces más elevado en los hombres diabéticos y 5 veces superior en las mujeres diabéticas (Lehto S 1996b). La localización más frecuente corresponde a la obstrucción de las arterias penetrantes paramediales (Bell DSH 1994). Así mismo, la diabetes incrementa el riesgo de arteriosclerosis carotídea severa (Folsom AR 1994). Según los resultados del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), los factores de riesgo significativos para presentar un AVC son la edad, el sexo masculino, la hipertensión y la presencia de fibrilación auricular (Davis TME 1999).

1.1.2.3. Enfermedad vascular periférica

En el Framingham Heart Study, la incidencia de claudicación intermitente fue 2,7 veces mayor en los hombres diabéticos (12,6/1000) y 3,4 veces superior en las mujeres diabéticas (8,4/1000) (Brand FN 1989). En los pacientes con diabetes las lesiones suelen ser más distales, afectar específicamente a la región tibio-peronea (De Palma RG 1996), y tener un pronóstico más adverso (Bowlin SJ 1994). En el estudio de Siitonen y col. el riesgo de amputación de una extremidad inferior fue de 10.3 veces superior para los hombres y 13,8 para las mujeres con diabetes (Siitonen OI 1993). En un estudio

prospectivo que incluyó 1059 pacientes DM tipo 2 seguidos 7 años, la incidencia de amputaciones fue 5,6% en hombres y 5,3% en mujeres (Lehto S 1996a).

Es importante recordar que los sujetos con enfermedad vascular periférica, con o sin diabetes, presentan un gran incremento del riesgo de muerte de origen cardiovascular (Criqui MH 1992). La cirugía arterial directa, especialmente con injerto venoso, consigue en sujetos con diabetes resultados equiparables o incluso superiores a los obtenidos en sujetos no diabéticos (Akbari CM 2000).

1.2. Factores de riesgo cardiovascular en la diabetes: alteraciones lipídicas y del endotelio vascular

La patogenia de la arteriosclerosis en la diabetes es multifactorial, siendo la dislipemia uno de los factores más relevantes que, además es modificable por medio de diversas medidas terapéuticas. La disfunción endotelial se ha relacionado con muchas de las alteraciones asociadas a la diabetes y se considera un factor predictor de manifestaciones clínicas de la arteriosclerosis.

Sólo serán revisados estos dos factores puesto que constituyen el motivo principal del estudio.

1.2.1. Alteraciones lipídicas en la diabetes tipo 1: Cambios cuantitativos

En pacientes cuyo tratamiento insulínico sea deficitario, cuyo ejemplo más extremo sería aquellos que presentan una descompensación cetoacidótica, las concentraciones de triglicéridos y C-VLDL están claramente elevadas. Esto se debe a que la deficiencia insulínica provoca una producción incrementada de ácidos grasos libres que, a nivel hepático, se incorporan a la formación de las VLDL. Así mismo el aclaramiento de estas partículas estaría disminuido por la falta de insulina, principal activador de la lipoproteinlipasa (Taskinen M-R 1992).

En pacientes con DM tipo 1 con control glucémico adecuado, los niveles de triglicéridos (TG) son similares a los correspondientes a sujetos no-diabéticos de igual sexo y edad (Taskinen 1992; Lopes-Virella MF 1981; The DCCT Research Group 1992). Sin embargo, en situación de mal control, se ha observado un ligero aumento de las concentraciones de TG y colesterol de C-VLDL (Briones ER 1984; Walden CE 1984), que ha sido cuantificado por algunos autores. Así, Ostlund y col. demostraron que por cada punto de hemoglobina glicada que se disminuía, los niveles de triglicéridos bajaban un 2,2% (0,1 mmol/l) (Ostlund RE 1989). Según resultados de nuestro grupo, el beneficio del descenso de un punto de HbA1c se traduce en un decremento del 2,1% del colesterol total, del 2,4% del colesterol de LDL (C-LDL), de un 6,8% de las concentraciones de TG, de un 20,8% del C-VLDL y un aumento del C-HDL de un 2,36 %. (Pérez A 1993). Así mismo, en una publicación reciente (Pérez A 2000) basada en el estudio de 334 pacientes con diabetes tipo 1, aún en situación de mal control glucémico (HbA1c $8,5\pm 1,9\%$) los niveles plasmáticos de triglicéridos no fueron diferentes de los de la población control (803 sujetos sanos de edad y sexo comparables), y pasaron incluso a ser más bajos cuando el control glucémico se optimiza (HbA1c $6,25\pm 1,25\%$). A ello contribuye con seguridad el seguimiento de la dieta pautada en los pacientes diabéticos.

Los niveles de colesterol total y C-LDL en pacientes con diabetes tipo 1 con buen control glucémico son similares o incluso inferiores a los de los sujetos no diabéticos de igual sexo y edad (Briones ER 1983; Pérez A 2000), aunque algunos autores han encontrado niveles elevados de colesterol total en mujeres (Walden 1984; Kannel 1985; Laakso 1995, Pérez A 2000). Sin embargo, en el estudio DCCT, con un total de 808 hombres y 761 mujeres estudiados, no se observaron diferencias tomando como

población de referencia los sujetos no diabéticos incluidos en el *Lipids Research Clinics Program*, (The DCCT Research Group 1992).

En cuanto a los niveles de C-HDL que, junto con los de triglicéridos, suponen un factor de riesgo cardiovascular demostrado en pacientes con diabetes tipo 1 (Koivisto 1996), existen resultados discordantes. Mientras para algunos autores son similares o incluso algo superiores a los de la población no diabética en pacientes con buen control glucémico (Walden 1984; Laakso M 1985; Ostlund 1989, Kennedy AL 1978), según los resultados del estudio de Pérez y col. (Pérez A 2000), las concentraciones de C-HDL son inferiores en el grupo de DM 1 con mal control glucémico y persisten más bajas a pesar de la optimización del control glucémico. En pacientes con nefropatía se encuentran alteraciones del perfil lipídico ya desde la fase de microalbuminuria, con incremento del cociente LDL/HDL (Dullaart RPF 1989). En relación con las concentraciones de C-HDL, los niveles de apo A-I son iguales a la población control o están ligeramente elevados, mientras que los de apo A-II son normales (Eckel RH 1981).

En cuanto a los estudios de prevalencia destacan los siguientes:

- Winocour y col. (Winocour PH 1989) encontraron una prevalencia de hipertrigliceridemia ($>2,25$ mmol/l) de 31% y de hipercolesterolemia ($>6,5$ mmol/l) de 27%.
- Taskinen M-R y col. observaron en 110 pacientes, con media de edad de 32 años, una frecuencia de hipercolesterolemia ($>6,5$ mmol/l) de 8,6% frente a 11,3% en el grupo control para los hombres y de 5,7% en las mujeres diabéticas frente a 6% en las controles. Las frecuencias de hipertrigliceridemia ($>2,0$ mmol/l) fueron muy similares entre hombres y controles y superiores en las mujeres diabéticas (13%) que en las mujeres no-diabéticas (6%) (Taskinen M-R 1992)

- Haaber AB y col. (Haaber AB 1992) en un estudio sobre 1577 pacientes, encontraron una prevalencia de hipercolesterolemia ($>6,4$ mmol/l) del 10%, similar a la de la población danesa (11%).
- Pérez A y col. (Pérez A 2000) concluyen que la alteración lipídica más prevalente en pacientes con diabetes tipo 1 con mal control glucémico corresponde a la presencia de valores bajos de C-HDL ($<0,9$ mmol/l en hombres: 20,6%; $<1,1$ mmol/l en mujeres: 19,6%). Las mujeres diabéticas con mal control glucémico presentaron una prevalencia de C-LDL anómalamente elevado ($>4,13$ mmol/l: 19,6%) en comparación con las mujeres del grupo control (9,2%). Sin embargo, los hombres con diabetes tipo 1 y mal control glucémico presentaron una prevalencia similar de C-LDL elevado que en los sujetos controles. Tras optimizar el control glucémico, la prevalencia de LDL elevado disminuyó llegando a ser incluso inferior a la del grupo control.

1.2.2. Alteraciones lipídicas en la diabetes tipo 2: Cambios cuantitativos

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia con alteraciones pro-aterogénicas de la concentración plasmática de las diversas lipoproteínas. La hipertrigliceridemia y los niveles bajos de C-HDL, son las más frecuentes (Steiner G 1996). En general, el incremento de los triglicéridos es moderado, entre 1,5 y 3 veces, mientras que el descenso en las concentraciones de C-HDL es del orden de un 10-20%, comparado con población no diabética de igual sexo, edad e índice de masa corporal (IMC) (M-R Taskinen 1992). Tanto la sobreproducción hepática de partículas VLDL como su menor aclaramiento debido a la disminución en la actividad de la enzima lipoprotein lipasa (LPL) contribuyen a la hipertrigliceridemia (Abrams JJ 1982).

El aumento del C-VLDL y el descenso del C-HDL se asocian a insulinresistencia en sujetos con y sin diabetes (Laakso M 1990a). Así mismo, la obesidad provoca cambios

pro-aterogénicos en el perfil lipídico en la diabetes (Laakso M 1990b), probablemente en relación al aumento de la insulinresistencia.

En pacientes con buen control glucémico los niveles de LDL-C no son significativamente diferentes a los de la población control (Kannel WB 1985; Howard BV 1987; Rönnekaa T 1989).

Las concentraciones de triglicéridos y C-VLDL están muy relacionadas con el grado de control glucémico (Laakso M 1990a). Cualquiera que sea el método empleado, la mejora del control glucémico se acompaña de un descenso en los triglicéridos y C-VLDL, y una ligera disminución del colesterol total y de C-LDL. La respuesta de la concentración del C-HDL es más variable (Taskinen M-R 1988).

En cuanto a los estudios sobre **prevalencia** de dislipemia destacan los siguientes:

- En el *Framingham Heart Study* se encuentra una prevalencia de hipertrigliceridemia ($\geq 2,65$ mol/l) en hombres diabéticos de 19% vs 9% en no diabéticos y de 17% vs 8% en mujeres ($\geq 2,26$ mol/l). La prevalencia de C-HDL bajo fue en hombres diabéticos (C-HDL $<0,9$ mmol/l) de 21% vs 12% en no diabéticos, mientras que en mujeres diabéticas (C-HDL $<1,06$ mmol/l) fue de 25% vs 10% (Wilson PWF 1985).
- En el *San Antonio Heart Study* el 44% de los pacientes con diabetes tipo 2 seguían tratamiento por C-LDL elevado en comparación con un 23% de los no diabéticos. Un 23% adicional tenían hipertrigliceridemia y C-HDL bajo (Stern MP 1989).
- En un estudio que incluyó población finlandesa el 19% de los pacientes diabéticos presentaban hipertrigliceridemia o C-HDL bajo, mientras que, al igual que la población control, el 54% tenía niveles de colesterol total $>6,5$ mmol/l (Rönnekaa T 1989)

1.2.3. Lipoproteína (a) y diabetes mellitus

1.2.3.1 Lipoproteína (a): Características

La lipoproteína(a) [Lp(a)] está formada por una partícula de LDL unida mediante un puente disulfuro a una apolipoproteína específica, la apolipoproteína(a) [apo(a)] (Utermann G 1983). Presenta una homología estructural con el plasminógeno en su región serín-proteasa, pero en la apo(a) la serina está sustituida por arginina, impidiendo su posible unión con el activador tisular del plasminógeno (Melean 1987). El gen de la apo(a) se localiza en el cromosoma 6q26-27 y es el principal determinante de la concentración plasmática de la Lp(a) (Malgaretti N 1992). Se han detectado 34 isoformas diferentes de Lp(a), que se corresponden con 34 alelos para el gen de la apo(a) (Marcovina SM 1993). La síntesis de apo(a) es fundamentalmente hepática y las concentraciones plasmáticas de la Lp(a) son inversamente proporcionales al tamaño de la apo(a) (Utermann G 1983, Garbatz JW 1990). La concentración plasmática de la Lp(a) es inferior a 4 mg/dl en un tercio de la población, oscilando entre menos de 1 mg/dl y 200 mg/dl (Fless GM 1984).

Aunque las variaciones interindividuales de las concentraciones plasmáticas de Lp(a) están en gran medida condicionadas genéticamente, algunos factores pueden influir sobre ellas: la situación hormonal sexual (Jenner JL 1993; Berglund L 1996), la raza (Sandholzer C 1991), la función renal (Haffner SM 1992c), la función tiroidea (De Bruin TWA 1993) y la ingesta de etanol (Marth E 1982), entre otros.

El efecto de medidas como la dieta y el ejercicio físico sobre las concentraciones de la Lp(a) es controvertido. El efecto de la **dieta** en general es nulo aunque existen algunos estudios con modificaciones dietéticas, como la dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados y polinsaturados n-3 (Berg-Smith E 1991), que observan un descenso en las concentraciones plasmáticas de Lp(a). El efecto del **ejercicio físico** ha sido

mucho menos estudiado y los resultados, que se comentarán más adelante, son así mismo controvertidos.

En cuanto a los diversos **tratamientos farmacológicos**, los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) no han demostrado ser capaces de disminuir las concentraciones de Lp(a) (Fieseler HG 1991). Tampoco lo han hecho las resinas de intercambio iónico (Vesby B 1982) ni el Probucol (Maeda S 1989). El ácido nicotínico solo (Carlson LA 1989) o en combinación con neomicina (Gurakar A 1985) reduce la concentración plasmática de Lp(a) en más de un 30%. Sus análogos acipimox (Seed M 1993) y niceritrol (Teramoto T 1996) consiguen descensos más modestos de las concentraciones de Lp(a).

1.2.3.2. Lp(a) y riesgo cardiovascular.

Se ha demostrado, tanto en estudios transversales como en prospectivos, que las concentraciones plasmáticas de Lp(a) superiores a 30 mg/dl [hiperLp(a)] son un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular: cardiopatía isquémica (Maher VMG 1995; Berg K 1974; Rhoads 1986; Durrington 1988), enfermedad cerebrovascular (Jurgens G 1995) y enfermedad vascular periférica (Cantin B 1995; Sutton-Tyrell K 1996). En los trabajos de Bostom y col., con un seguimiento medio de 15 años, la razón de riesgo de enfermedad coronaria fue de 1.9 para hombres (Bostom AG 1996) y 2.5 para mujeres (Bostom AG 1994). En un reciente metanálisis basado en estudios prospectivos se concluye que los sujetos con niveles de Lp(a) en el tercio superior de la población estudiada tienen un incremento de aproximadamente un 70% del riesgo de presentar enfermedad coronaria con respecto a los sujetos con niveles de Lp(a) situados en el tercio inferior (Danesh J 2000).

Sin embargo, en dos grandes estudios retrospectivos, el Physicians' Health Study (Ridker PM 1994) y el Helsinki Heart Study (Jauhiainen M 1991), no se encontró

relación entre las concentraciones de Lp(a) y cardiopatía isquémica. En el primero se estudió una población dislipémica y en el segundo se estudiaron sujetos de entre 40 y 80 años y se utilizaron beta-carotenos y aspirina, que podrían interferir con los resultados. En ambos estudios las muestras se evaluaron tras muchos años de congelación, lo que puede dar origen a mediciones falsamente bajas, especialmente para los fenotipos de apo(a) pequeños.

Aunque el potencial mecanismo aterogénico de la Lp(a) no es conocido, se ha demostrado la presencia de Lp(a) en placas de ateroma humanas en relación a su concentración sérica (Pepin JM 1991). Una vez captada por el endotelio, la Lp(a) sufre modificaciones, como la oxidación, que le condicionan una mayor captación por los macrófagos, favoreciendo la formación de células espumosas (Haberland ME 1992). En modelos experimentales se ha demostrado que la Lp(a) puede interferir con el proceso de la fibrinólisis por competición con la unión de ambas moléculas a la fibrina (Rouy D 1991), por la interferencia en la activación del plasminogeno por el activador tisular (Edelberg JM 1990), promoviendo la síntesis de PAI-1 (Etingin OR 1991) y, finalmente, modulando la interrelación t-PA / PAI-1 (Edelberg JM 1991). Estas acciones estarían relacionadas con su semejanza estructural con el plasminógeno. Sin embargo, el poder antifibrinolítico de la Lp(a) no ha sido demostrado suficientemente en humanos.

1.2.3.3. Lp(a) y diabetes mellitus tipo 1

Mientras algunos autores encuentran niveles elevados de Lp(a) (Levitsky L 1991; Ramírez K 1992; Guillauseau PJ 1992; Nagashima K 1993; Purnell JR 1995) otros, incluyendo aquéllos que han estudiado los diferentes fenotipos, no encuentran diferencias con respecto a la población control (Klausen IC 1992; Császár A 1993, Caballero A 1996).

Aunque los estudios iniciados en grupos reducidos sugerían un efecto del **control glucémico** sobre las concentraciones de Lp(a), estudios posteriores con mayor número de casos y mayor seguimiento, incluidos los realizados por nuestro grupo, indican que la normalización del control glucémico no modifica las concentraciones de Lp(a) en la diabetes tipo 1 (Pérez 1998).

La presencia de complicaciones microangiopáticas, especialmente microalbuminuria, se ha asociado a concentraciones elevadas de Lp(a) según algunos autores (Winocour PH, Kapelrud H), aunque otros no han observado esta relación (Gall MA 1992; Maser R 1993).

Un estudio prospectivo (Hiraga T 1995) parece demostrar la relación entre las concentraciones elevadas de Lp(a) y enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes. Sin embargo, en otros dos estudios prospectivos los resultados fueron negativos (Maser R 1993; Haffner SM 1992b).

1.2.3.4. Lp(a) y diabetes mellitus tipo 2

Al igual que en la diabetes tipo 1, existen resultados discordantes en cuanto a las concentraciones de Lp(a) en la diabetes tipo 2. Mientras algunos autores observan niveles elevados (Ramírez LC 1992; Guillaudeau PJ 1992; Wolffenbuttel BHR 1993; Scheer WD 1996), otros no encuentran diferencias (Joven J 1991; Haffner SM 1992d; Chico A 1996) o incluso describen menores concentraciones (Rainwater DL 1994), con respecto a población no diabética.

Tanto los estudios transversales como longitudinales parecen confirmar la ausencia de relación entre el **control glucémico** y las concentraciones de Lp(a) en estos pacientes (Haffner SM 1992a; Wolffenbuttel BHR 1993, Caixàs 1997).

Tal como sucede en los pacientes con diabetes tipo 1, los estudios sobre la presencia de nefropatía y las concentraciones de Lp(a) ofrecen resultados discordantes (Jenkins AJ 1992; Nielsen SF 1993).

1.2.4. Modificaciones de las LDL y diabetes: composición

Las partículas LDL son las lipoproteínas más aterogénicas (Grundy SM 1995). Tal y como ha sido comentado previamente, las concentraciones de C-LDL en la diabetes, especialmente en la diabetes tipo 1, no están alteradas en ausencia de mal control o complicaciones, en particular la nefropatía. Sin embargo, en los últimos años han surgido evidencias de que la densidad, el tamaño, la composición y determinadas propiedades como son la susceptibilidad a la oxidación y la proporción de LDL electronegativa pueden presentar variaciones que supongan un incremento en la capacidad aterogénica de las partículas LDL. Estas LDL *modificadas* podrían justificar en parte el aumento de riesgo cardiovascular en la diabetes no atribuible a otros factores de riesgo asociados a la enfermedad.

El primer paso en el desarrollo de la estría grasa es la entrada de las partículas LDL al interior de la pared arterial, que se produce de forma dependiente de su concentración y no requiere de endocitosis mediada por receptor. El siguiente paso sería la captación de LDL por monocitos/macrófagos y su transformación en células espumosas, caracterizadas por el gran número de vesículas lipídicas que presentan en su citoplasma.

Sin embargo, la incubación *in vitro* de macrófagos con LDL no conduce a la formación de células espumosas (Goldstein JL 1979), puesto que el aumento intracelular de colesterol produce una retroalimentación en el número de receptores de LDL (Steinberg D 1997). Por el contrario, los macrófagos acumulan ávidamente LDL modificadas químicamente que entran en las células por los receptores *scavenger*, los cuales no responden a las concentraciones intracelulares de colesterol (Henriksen T 1983). Como

resultado del acúmulo de depósitos lipídicos en la pared arterial, la estría grasa inicial se transforma en la denominada placa ateromatosa.

1.2.4.1. Composición de las LDL en la diabetes mellitus tipo 1

En los sujetos con diabetes tipo 1 se han descrito alteraciones en la composición de las partículas LDL a pesar de que su concentración plasmática sea normal o incluso más baja que en controles sanos. En general, se ha descrito un mayor contenido en triglicéridos y una depleción de fosfolípidos y proteínas (Lopes-Virella 1982; Winocour PH 1992; Pérez A 1997; Caixàs A 1998), alteraciones que mejoran pero no llegan a normalizarse al optimizar el **control glucémico** (Pérez A 1997).

1.2.4.2. Composición de las LDL en la diabetes mellitus tipo 2

El porcentaje de triglicéridos de las partículas LDL de los pacientes con diabetes tipo 2 parece ser superior al de la población general, según la mayoría de estudios (Alaupovic P 1993; Rabini RA 1994). Estos resultados no han sido confirmados por otros autores (Caixàs A 1996a). Sin embargo, las discrepancias observadas podrían explicarse, por un lado por las diferentes características de los pacientes estudiados y, por otro, por la inclusión de las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) en el estudio de las LDL (Alaupovic P 1992; Rabini RA 1994), lo que puede influir en la cuantificación de su contenido en triglicéridos. Esta alteración en la composición de las LDL en la diabetes tipo 2, además de ser la más característica es, junto al incremento en el contenido de apo B y la disminución del cociente colesterol/apo B, predictora de muerte cardiovascular en el estudio de Niskanen y col. (Niskanen L 1998), en que se siguieron prospectivamente 133 pacientes con diabetes y 144 controles sanos durante 15 años.

1.2.5 Modificaciones de las LDL: Subfracciones

Fisher y col. (Fisher WR 1983) fueron el primer grupo de autores en describir la heterogeneidad de las partículas LDL, usando el término *polidisperso* para describir la

situación en que las LDL presentan una amplia variación de tamaño. Más tarde, Austin y col. (Austin MA 1990; Austin MA 1994) simplificaron esta definición del tamaño de las LDL dividiendo los patrones en dos categorías: patrón A, el más frecuente, con predominio de partículas grandes, y patrón B, con preponderancia de partículas pequeñas y densas. Las técnicas más comunmente empleadas para la determinación de las diferentes subclases de LDL son:

- electroforesis en gel de poliacrilamida, método utilizado en el presente estudio, que caracteriza las partículas por tamaño (Krauss RM 1982), y define por tanto una variable continua que refleja el diámetro estimado de la subclase principal (Austin MA 1993) y permite definir los fenotipos A ($\geq 25,5$ nm) y B ($< 25,5$ nm) (Austin 1988)
- ultracentrifugación en gradiente de densidad, que permite la determinación de la masa de cada uno de las subfracciones (Krauss RM 1992)

Varios estudios transversales (Austin 1988; Austin 1990; Tornvall P 1991; Griffin BA 1994) y longitudinales (Gardner CD 1996; Mykkänen L 1999; Stampfer MJ 1996) sugieren que el patrón B confiere un riesgo cardiovascular incrementado. Los resultados del estudio prospectivo *Québec Cardiovascular Study* confirman esta relación y además concluyen que la asociación es independiente (Lamarche B 1997), aunque el predominio de formas pequeñas y densas se asocia a otras alteraciones proaterogénicas como aumentos moderados de triglicéridos y apo B y descenso de las concentraciones de C-HDL (Campos H 1992).

No se conoce bien el mecanismo que explica la mayor aterogenicidad de las LDL pequeñas y densas. Ésta podría deberse a que, al tener menor afinidad por el receptor de LDL, permanecen más tiempo en la circulación y serían en consecuencia más susceptibles a ser modificadas por procesos como la oxidación (Tribble DL 1992). Así

mismo presentan una mayor facilidad de unión a receptores *scavenger*, son más fácilmente retenidas por los proteoglicanos tisulares y son más citotóxicas que las LDL grandes. Otra explicación sería que los cambios en su tamaño son el resultado de procesos metabólicos con capacidad aterogénica intrínseca (Slyper MA 1994) como, por ejemplo, alteraciones en el proceso de metabolización posprandial de las lipoproteínas.

Existen datos que evidencian la influencia de la herencia en la distribución de las diferentes subclases de LDL. Así estudios en gemelos indican que entre 1/3 y 1/2 de la variación en el tamaño de las LDL es atribuible a factores genéticos (Austin MA 1991).

De todos, el factor con más peso entre los que influyen en el fenotipo de las LDL parece ser la concentración plasmática de triglicéridos, que explicaría hasta un 50% de las variaciones en el tamaño de dichas partículas (Selby JV 1993; Festa A 1999; Friedlander Y 2000; Rainwater DL 2000; Rigla M 2000).

Se han observado diferencias en cuanto al tamaño de las LDL en función del sexo; así, los hombres presentan un tamaño menor que las mujeres premenopáusicas (Caixàs A 1997; McNamara JR 1987), pero esta diferencia se iguala o incluso se invierte en las mujeres postmenopáusicas (Austin 1990b). Otros factores que influyen son la obesidad y la distribución de la grasa. Se ha descrito la asociación entre partículas pequeñas y densas y el IMC (Campos 1991), el índice cintura/cadera (Terry RR 1989; Suehiro T 1995) y la grasa abdominal medida por tomografía computarizada (Fujimoto WY 1994) en hombres.

Los estudios sobre el efecto de la **dieta** han obtenido resultados controvertidos. La dieta con bajo contenido en grasa se asocia a una disminución en el tamaño de las LDL de forma que 36 de 87 hombres (41%) con fenotipo A pasaron a fenotipo B (Krauss RM 1995). En este estudio se observó una disminución de las concentraciones plasmáticas

de C-LDL superior (x 2) en los sujetos con fenotipo B. Además, según otros autores, el seguimiento de una dieta rica en grasa saturada se asocia a un incremento de las partículas LDL grandes y ligeras (Campos H 1995). Por otro lado, una dieta rica en hidratos de carbono se asoció a un incremento en la proporción de LDL pequeñas y densas (Campos H 1991).

La **disminución de peso** (Markovic TP 1998) se acompañó de una reducción en el porcentaje de LDL pequeñas y densas, tanto en el subgrupo de pacientes diabéticos como en los individuos con tolerancia normal a la glucosa. En ambos grupos el incremento de tamaño de las partículas se observó ya tras sólo 4 días de seguimiento de la dieta

Los estudios retrospectivos sugieren un efecto beneficioso de la práctica regular de **ejercicio físico** sobre el tamaño de las LDL (Williams PT 1997; Halle M 1997), al menos en varones. Sin embargo, los estudios de intervención son escasos y obtienen resultados discordantes. El ejercicio agudo, si es de intensidad suficiente, podría según algunos autores provocar cambios en el tamaño de las LDL en hombres, que se correlacionan con el descenso en las concentraciones de triglicéridos (Baumstark MW 1993), hecho no corroborado por otros autores (Sánchez-Quesada JL 1995) y no demostrado en mujeres (Lamon-Fava S 1989b). Los estudios sobre el efecto de un programa de ejercicio no observan, en general, cambios significativos en el tamaño de las LDL al corregir por el descenso de las concentraciones de triglicéridos, el IMC y/o la grasa abdominal (Williams PT 1990; Houmard Bruno NJ 1994). Por otro lado, la práctica regular de ejercicio durante un año asociada a una dieta pobre en grasas (30%) produjo un descenso del porcentaje de LDL pequeñas y densas por electroforesis en gradiente de poliacrilamida (Williams PT 1994)

En general, no se ha demostrado la efectividad del **tratamiento farmacológico** con estatinas sobre el fenotipo de las LDL. Sin embargo, el tratamiento con fibratos sí ha demostrado ser capaz de aumentar el tamaño de las partículas LDL. Este efecto puede explicarse principalmente por su acción sobre las concentraciones de triglicéridos. De todos modos es necesario recordar que ningún estudio ha demostrado que al cambiar el fenotipo de LDL se altere la incidencia de enfermedad cardiovascular.

1.2.5.1. Fenotipos de LDL en la diabetes mellitus tipo 1

Se ha descrito un aumento de la proporción de LDL pequeñas y densas en pacientes con diabetes tipo 1 (James RW 1990) por algunos autores, pero este punto no ha sido confirmado por otros (Caixàs A 1997, Sánchez Quesada 1996). Las diferencias posiblemente obedecen a las diferentes características de los pacientes, que en los estudios realizados por nuestro grupo eran más jóvenes y con un tiempo de evolución más corto. Aunque la mejora del **control glucémico** se acompaña de cambios beneficiosos en el porcentaje de pacientes DM 1 con fenotipo B, éstos no alcanzan significación estadística probablemente por que los estudios realizados hasta la fecha incluyen grupos con un bajo número de pacientes (Caixàs A 1997; Sánchez-Quesada JL 1996) y, siendo en su mayoría jóvenes, presentan mayoritariamente fenotipo A incluso en situación de mal control glucémico.

1.2.5.2. Fenotipos de LDL en la diabetes mellitus tipo 2

Se ha postulado que existe una relación importante entre el predominio de las formas pequeñas y densas de LDL y el síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico. Reaven y col. observaron que los pacientes con fenotipo B presentaban una mayor resistencia insulínica que aquellos con fenotipo A (Reaven G 1993), aunque estas diferencias no fueron confirmadas por otros autores (Lahdenperä S 1995). Dos estudios epidemiológicos con un amplio número de pacientes demostraron que existe una

relación dosis-respuesta entre el número de manifestaciones clínicas del síndrome de resistencia insulínica [Selby JV 1993 (*Kaiser Permanente Women Twins Study*; n=564: TG > 250 mg/dl, C-HDL < 45 mgr/dl, insulinemia de ayuno > P₇₅, HTA y/o ICC > P₇₅); Haffner SM 1995 (*San Antonio Heart Study*; n=488: TG > 200 mg/dl, C-HDL < 35 mg/dl (hombres) y 45 mg/dl (mujeres), intolerancia a la glucosa y/o HTA)] y el tamaño de las LDL.

En relación a la distribución de las partículas LDL en la diabetes tipo 2, la información existente es bastante homogénea. Así, en un estudio sobre una muestra aleatoria de población en Finlandia, (1300 sujetos de entre 65 y 74 años seguidos durante una media de 3,5 años), el fenotipo B en el momento del reclutamiento fue un factor predictor (OR de 2,39) para la aparición *de novo* de diabetes tipo 2 (Austin MA 1995).

En el *San Antonio Heart Study*, el diámetro medio de las LDL fue menor en los pacientes con diabetes, tanto hombres como mujeres, en comparación con los no diabéticos (Singh ATK 1995) y en el *Kaiser Permanente Women Twins Study* el 67% de las mujeres diabéticas presentaban fenotipo B frente a un 15% de las no diabéticas (Selby JB 1993). Sin embargo, Abate y col. en un estudio transversal no encuentran diferencias en la frecuencia de fenotipo B de LDL entre sujetos con DM tipo 2 y controles pero, en el subgrupo de sujetos normotriglicéridémicos (triglicéridos < 150 mg/dl), encontraron una mayor frecuencia de fenotipo B entre los diabéticos (45% vs 75%) (Abate N 1995). Según los resultados obtenidos por nuestro grupo (Caixàs A 1997, Rigla M 2000), usando dos sistemas de determinación diferentes, la proporción de pacientes con fenotipo no A se situó en torno al 40-50%.

A diferencia de las mujeres no diabéticas, las mujeres con diabetes tipo 2 presentan una proporción tan elevada de LDL pequeñas y densas como los hombres con diabetes (Caixàs A 1997). Este efecto desfavorable de la diabetes sobre el tamaño de las

partículas LDL podría contribuir a justificar la pérdida de protección frente a la aparición de complicaciones vasculares que caracteriza a las mujeres con diabetes.

Los pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía presentan un porcentaje superior de fenotipo B de LDL (67%) que los sujetos con diabetes tipo 2 sin nefropatía (27%) o los sujetos con enfermedad renal de otro origen (24%) (Hirano T 1998).

Como se ha comentado anteriormente, parece existir un mayor porcentaje de sujetos con fenotipo B de LDL entre los pacientes con diabetes tipo 2 que entre los grupos controles sanos estudiados. Esta conclusión proviene de estudios que no tenían en cuenta el control glucémico y de otros que incluyeron pacientes con **control glucémico** malo o deficiente. Sin embargo, en un grupo de pacientes la proporción elevada de los que presentaban fenotipo B se igualó a la de un grupo control de similares características antropométricas al reducir el nivel medio de HbA1c de 9,8 a 5,9% y paralelamente a las concentraciones de TG, tras iniciar tratamiento insulínico (Caixàs A 1997). El mecanismo por el cual se explicaría la mediación del control glucémico en el tamaño de las partículas LDL se deriva de la teoría más aceptada sobre la formación de las LDL pequeñas y densas (Taskinen M-R 1997). Cuando la concentración de C-VLDL es elevada, la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) transfiere triglicéridos de VLDL a LDL, HDL y ésteres de colesterol de LDL y HDL a VLDL. Como resultado se forman LDL ricas en triglicéridos. Estas partículas son un buen sustrato para la acción de la lipasa hepática, que hidroliza sus triglicéridos y las transforma en partículas pequeñas y densas, con un descenso de la proporción lípido/proteína. La mejora del control glucémico con la insulina probablemente restablece la producción hepática normal de VLDL, el intercambio de triglicéridos y colesterol entre las lipoproteínas disminuye y las LDL vuelven a tener una composición y tamaño normales.

1.2.6. Modificaciones de las LDL y diabetes: Susceptibilidad a la oxidación

Dentro de las modificaciones de la LDL, la mejor estudiada es la modificación oxidativa. Además de la participación en la formación de células grasas, las LDL oxidadas muestran las siguientes propiedades pro-aterogénicas:

- son quimiotácticas para los monocitos (Quin MT 1987) y linfocitos T (McMurray HF 1993)
- promueven la adhesión y la activación plaquetaria (Aviram M 1989)
- son citotóxicas (Morel DW 1984)
- pueden inducir la formación de autoanticuerpos (Palinski W 1990)
- pueden disminuir la respuesta vasodilatadora en la arteria coronaria (Bossaller C 1987)
- inducen la proliferación de las células musculares lisas
- disminuyen la capacidad anticoagulante y fibrinolítica endotelial

Las características de las LDL oxidadas, aisladas de placas ateroscleróticas y de plasma de pacientes con enfermedad cardiovascular sugieren que, al menos en parte, las LDL oxidadas son producidas por oxidación mediada por células. Las interacciones entre el endotelio lesionado y las plaquetas, que pueden mediar la adhesión y paso de leucocitos al subendotelio, parecen esenciales para la oxidación de las LDL en la pared arterial.

La metodología empleada con mayor frecuencia para la determinación de la susceptibilidad a la oxidación de las LDL fue descrita por Esterbauer y col. (Esterbauer H 1989). Se estudia la cinética de oxidación de la partícula inducida por sulfato de cobre. La primera fase, o fase de latencia (*lag phase*), en la que la LDL va perdiendo progresivamente sus moléculas antioxidantes es el parámetro más utilizado para valorar la susceptibilidad a la oxidación de las LDL. En la segunda fase, o fase de propagación,

la partícula se oxida rápidamente, valorando entonces la pendiente máxima (*slope*) de la curva de formación de dienos conjugados, producto precoz de la oxidación que produce absorbancia a 234 nm. La tercera fase corresponde al incremento máximo de la absorbancia.

La susceptibilidad a la oxidación viene determinada por la composición lipídica y de ácidos grasos (Esterbauer H 1992; de Graaf J 1991), el contenido en antioxidantes (Esterbauer 1992; Tribble DL 1994;) y el tamaño de las LDL (Tribble DL 1992). La presencia de partículas HDL hace que la LDL sea más resistente a la oxidación (Klimov AN 1993), aunque el mecanismo se desconoce. Las partículas de LDL pequeñas y densas de sujetos con fenotipo B son más susceptibles a ser oxidadas (Chait A 1993).

Se ha demostrado la asociación entre la presencia incrementada de LDL oxidadas y manifestaciones clínicas de arteriosclerosis coronaria, carotídea y periférica (Rengstrom J 1992; Zieden B 1992; Maggi E 1994), así como con la progresión de las lesiones (Andrews B 1995; Salonen JT 1997). Por otro lado, el posible descenso del riesgo cardiovascular asociado con la administración de antioxidantes, por ejemplo vitamina E, refuerza el papel que las LDL oxidadas puedan jugar en el proceso de aterogénesis.

1.2.6.1. Susceptibilidad a la oxidación de las LDL en la diabetes tipo 1

Las diferentes técnicas empleadas en la determinación de la susceptibilidad a la oxidación y la heterogeneidad de los grupos estudiados hacen que los resultados publicados hasta ahora sean muy discordantes. Mientras algunos autores observan una mayor susceptibilidad a la oxidación de las LDL (Cominacini L 1994), otros no encuentran diferencias (Gugliucci A 1994), e incluso algunos, entre los que se encuentra nuestro grupo (Taus M 1992, Sánchez-Quesada JL 1996) objetivan una menor susceptibilidad a la oxidación de las LDL (mayor *lag phase* con similar tasa de formación de dienos conjugados).

1.2.6.2. Susceptibilidad a la oxidación de las partículas LDL en la diabetes tipo 2

La mayoría de los estudios demuestran una mayor susceptibilidad a la oxidación en pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con el grupo control. Sin embargo, de acuerdo con nuestros propios resultados (Caixàs A 1996b) y también según algunos estudios que incluyen pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 (Gugliucci A 1994; Taus M 1992) no se encuentran diferencias.

1.2.7. Modificaciones de las LDL y diabetes: LDL electronegativa

Hace casi 20 años Avogaro y col. (Avogaro P 1988) aislaron, por medio de cromatografía de intercambio iónico, una fracción de la LDL circulante con mayor carga negativa. Posteriormente, utilizando un método de cromatografía líquida de alta presión, estos autores observaron que su porcentaje medio en sujetos normolipémicos corresponde al 3,9% (0,5-9,8) y describieron algunas de las características de esta fracción, a las que denominaron LDL electronegativa (LDL ⁻) (Cazzolato G 1991). Éstas incluyen:

- Contenido aumentado en colesterol libre y proteína
- Contenido disminuido en fosfolípidos y α -tocoferol
- Cociente colesterol esterificado / colesterol libre disminuido

La composición de la LDL electronegativa (LDL ⁻) parece influir en su capacidad aterogénica así como en su alta susceptibilidad a la oxidación y al mismo tiempo alterar su metabolismo, aunque precisamente en estos puntos existe un gran controversia entre los diferentes grupos que trabajan en el tema. Así, mientras los trabajos de Avogaro, Tertov (Tertov 1995) y Sevanian (Sevanian A 1997; Sevanian A 1999) muestran que la LDL⁽⁻⁾ es una partícula pobre en ácido siálico, parcialmente oxidada, con un alto

contenido en hidroperóxidos y colesterol oxidado, y con una afinidad reducida por el receptor de LDL en fibroblastos, los resultados de los trabajos de Shimano (Shimano H 1991) y Védie (Védie B 1991; Demuth K 1996) muestran que las LDL(-) están enriquecidas en ácido siálico, apo E_I, apo C_{III}, pero no en lipoperóxidos. Estos autores no apoyan que la oxidación de la partícula sea la causa de la mayor electronegatividad y describen que la afinidad por el receptor de la LDL en fibroblastos está aumentada.

La fracción LDL(-) se ha asociado a un mayor riesgo cardiovascular. Esta relación se fundamenta en datos sobre su comportamiento biológico y en algunos estudios clínicos. Los diferentes grupos coinciden en su mayor citotoxicidad sobre el endotelio (Demuth K 1996; Hodis HN 1994), a diferencia de la LDL nativa. Así mismo se ha observado otra característica pro-aterogénica, como es la estimulación de la secreción endotelial de interleukina-8 y de MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) (Castellarnau C 2000).

Se ha descrito que los sujetos con enfermedad coronaria presentan proporciones incrementadas de LDL(-) (Tertov VV 1998; Avogaro A 1996). Igualmente se ha descrito que el proceso de hemodiálisis provoca la formación acelerada de LDL (-) que puede limitarse con el tratamiento con vitaminas E y C (Sevanian A 1999).

1.2.7.1. LDL electronegativa en la diabetes mellitus tipo 1

Se ha propuesto el proceso de glicación como una causa de aumento de la electronegatividad de la LDL (Gugliucci Ceriche A 1993). Según resultados de nuestro grupo (Sánchez-Quesada 1996), los sujetos con diabetes mellitus tipo 1 presentan un incremento en la proporción de LDL(-) que se relaciona con el grado de control glucémico. En este trabajo se estudiaron 25 pacientes con diabetes tipo 1 con mal control glucémico (HbA1c 10,88±2,43 %) y después de optimizar su control con terapia intensiva (HbA1c 5,69±1,54 %), así como un grupo control comparable de 25

sujetos sanos. La proporción de LDL(-) de los pacientes en situación de mal control estaba incrementada ($19,03 \pm 10,09\%$) con respecto al grupo control ($9,59 \pm 2,98\%$). Al optimizar el control glucémico, el porcentaje de LDL(-) disminuyó significativamente ($13,84 \pm 5,15\%$) y se correlacionó con el cambio en la HbA1c. A partir de estos trabajos podemos inferir que el mal control glucémico se asocia con un aumento de la proporción de LDL(-), probablemente por medio de incrementar la glicación de la partícula.

1.2.7.2. LDL electronegativa en la diabetes mellitus tipo 2

Moro y col. (Moro E 1999) publicaron un estudio en que observan un incremento de la proporción de LDL(-) en pacientes con diabetes tipo 2 con un control glucémico aceptable (HbA1c $7,1 \pm 1,8\%$) y este porcentaje de LDL(-) se correlacionó positivamente con el porcentaje de apo B glicada y negativamente con el tiempo de latencia de la curva de formación de dienos conjugados (*lag phase*), lo que según estos autores, del grupo de Avogaro, demostraría que la LDL(-) sería la consecuencia de la glicación y la oxidación de la partícula.

1.3. Lesión endotelial y complicaciones de la diabetes

1.3.1. Funciones del endotelio vascular

El sistema vascular está tapizado por una membrana de espesor monocelular que forma la interfase biológica entre todos los componentes de la sangre y los diversos tejidos. Observado clásicamente sólo como una barrera o aislamiento pasivo, el endotelio se considera actualmente un órgano multifuncional, cuyo correcto estado resulta esencial en la fisiología vascular normal y cuya disfunción es un factor crucial en la patogenia de la enfermedad vascular. Las propiedades del endotelio vascular incluyen el control activo de la hemostasia (plaquetas, sistemas de coagulación y fibrinólisis), tono

vascular, de la permeabilidad endotelial y del crecimiento de las células musculares lisas de la capa media. (Gimbrone MA Jr 1995).(Tabla 1)

A continuación se comentarán algunas características de las sustancias mediadoras de estas funciones del endotelio vascular.

Propiedades	Mediadores
Reclutamiento de leucocitos	Moléculas de adhesión endotelial de leucocitos Selectinas/ ICAM-1/ VCAM-1 Moléculas quimiotáctica-activadoras Interleuquina-8/MCP-1/ IPAF
Modulación del tono vascular	Prostaciclina (-)/ NO(-) Factor hiperpolarizante derivado del endotelio(-)/ECA(-) Endotelina (+)
Regulación de la tromboresistencia Antiplaquetar Anticoagulante Procoagulante Profibrinolítico Antifibrinolítico	Prostaciclina NO Ecto ADP-asa Trombomodulina TFPI Proteoglicanos heparina- like vWF t-PA PAI-1
Regulación del crecimiento del músculo liso	Moléculas heparina-like (-) / NO (-) / TGFβ (-) Factor de crecimiento derivado de plaquetas (+)
Control de la permeabilidad	Proteínas de unión Receptores endocíticos Glicocálix de superficie celular
(+) aumenta; (-) disminuye; NO, óxido nítrico; TFPI, <i>tissue factor pathway inhibitor</i> ; TGF, <i>transforming growth factor</i> ; ICAM, molécula de adhesión intracelular; VCAM, molécula de adhesión celular vascular; IL-8, interleukina 8; MCP, <i>monocyte chemoattractant protein</i> ; PAF, factor activador de plaquetas.	

Tabla 1. Funciones del endotelio vascular y sustancias mediadoras (Modificado de De Catterina R. 2000).

Moléculas de adhesión

El mantenimiento de la integridad y la defensa contra agentes patógenos requiere la rápida regulación de la adhesión entre células circulantes y células de la pared vascular. Es muy importante que la reacción a la lesión se produzca de forma localizada y no generalizada. Estas funciones recaen en la activación de receptores de adhesión ya presentes en las células en reposo o bien de la expresión de nuevos receptores en la superficie celular. Colectivamente estos receptores se agrupan bajo la denominación de moléculas de adhesión, de las que existen 3 categorías a nivel endotelial: selectinas, integrinas y las que pertenecen a una superfamilia de inmunoglobulinas.

E-selectina (CD62E)

Existen 3 miembros en este grupo: E-, L- y P- selectina, en referencia a su origen (endotelio, leucocitos y plaquetas). Por tanto la E-selectina es específica de las células endoteliales y el incremento en la superficie endotelial de esta molécula de adhesión a leucocitos puede inducirse in vitro por citoquinas inflamatorias, como interleuquina-1 y TNF (Pober JS 1986). Se ha hipotetizado que los niveles de E-selectina solubles reflejan activación inmunológica (Pigott R 1992; Newman W 1993) y se han descrito niveles elevados en los pacientes con shock séptico, insuficiencia renal y en programa de diálisis peritoneal. Sin embargo, los incrementos más importantes se han encontrado en pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 (Steiner M 1994; Cominacini L 1995; Kirk G 1996).

Superfamilia de inmunoglobulinas

Incluye las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3) y la molécula de adhesión vascular (VCAM-1). Mientras la expresión de ICAM-1 es estimulada rápidamente por factores específicos, como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) o la interleuquina-1 (IL-1), la expresión de ICAM-2 es preferentemente constitutiva. Por esta razón se postula que ICAM-2 probablemente juegan un papel en la adhesión de leucocitos al endotelio inactivo mientras que ICAM-1 activaría la unión al endotelio activado (Pober JS 1990). VCAM-1 es también una molécula de adhesión endotelial implicada en la interacción con los leucocitos. Al igual que la E-selectina y la ICAM-1, su expresión en las células endoteliales aumenta por el efecto de la la IL-1 y el TNF. Su expresión está aumentada en células endoteliales con daño crónico asociado a factores de riesgo de arteriosclerosis como tabaquismo, hipertensión e hipercolesterolemia (Haller H 1997).

Células endoteliales y reactividad vascular

Las células endoteliales sintetizan y secretan varias sustancias implicadas en la regulación del flujo vascular. Algunas de las más importantes entre las descritas hasta el momento son:

1. Endotelina-1

Es el vasoconstrictor más potente identificado. Se sintetiza rápidamente por el endotelio en respuesta a varios estímulos entre los que destacan la insulina, las fuerzas de cizallamiento, la hipoxia y la trombina. Así mismo promueve la proliferación de las células musculares lisas / (Rubanyi GM 1994; Chabrier PE 1993)

2. Angiotensina-II

Se trata de un potente vasoconstrictor sintetizado a partir de la angiotensina-I por la enzima convertidora de angiotensina (Suzuki M 1984), cuyo principal origen es el endotelio. Está implicado también en la proliferación y migración de las células musculares lisas.

3. Óxido Nítrico (NO)

Se sintetiza en el endotelio a partir de la L-arginina por la acción de la sintetasa del óxido nítrico (NOS). Es el vasodilatador endógeno más potente y el mediador final de la vasodilatación inducida por la acetilcolina y la serotonina. (Palmer RM 1988). El NO estimula la guanilato ciclasa de las células musculares lisas aumentando el GMP cíclico lo que produce vasodilatación (Palmer RM 1988). El gen de la NOS tiene un elemento de respuesta en el promotor que hace que se sobreexpresa en respuesta a la tensión parietal vascular (Davies PF 1993).

1.3.2. Estudio fisiológico-farmacológico de la disfunción endotelial.

Respuesta vasodilatadora a la acetilcolina (método invasivo).

La respuesta vasodilatadora preservada a la administración intraarterial de acetilcolina es un indicador de la integridad endotelial que se produce gracias a la liberación de NO. Por el contrario, en presencia de un endotelio disfuncional o una íntima denudada, se produce una respuesta paradójica vasoconstrictora porque la acción de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos de las células musculares lisas predomina sobre el efecto disminuido o ausente sobre el NO endotelial. Este fenómeno se mide por pletismografía de oclusión venosa en las arterias braquiales, el más empleado, o bien por medio de ultrasonografía en las arterias epicárdicas, y se ha correlacionado con diversos factores de riesgo coronario (Egashira K 1993), incluyendo las LDL con elevada susceptibilidad a la oxidación (Anderson TJ 1996).

Aunque se ha cuestionado el valor de medir cambios vasculares en la arteria braquial, que se caracteriza por su ausencia de cambios aterogénicos, esta prueba se ha correlacionado con la alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio en las arterias coronarias (Neunteufl T 1997).

La respuesta vasodilatadora a la acetilcolina parece estar disminuida en presencia de varios factores de riesgo cardiovascular como hipercolesterolemia (Creager MA 1990), hipertensión arterial (Panza A 1990) y diabetes mellitus tipo 1 (Johnstone MT 1993)

Dilatación flujo-dependiente en la arteria braquial (DFD)

Se mide la capacidad de respuesta a la hiperemia después de finalizar un periodo de oclusión vascular (esfigmomanómetro manteniendo presión suprasistólica) utilizando ultrasonidos (Sorensen KE 1995). El aumento de flujo produce un incremento de la tensión de la pared vascular. Este incremento parece detectarse por “mecanosensores” endoteliales y, en las arterias sanas, conduce a la producción endotelial de vasodilatadores, el principal de los cuales es el NO. La disminución en la vasodilatación de la arteria braquial mediada por flujo se considera secundaria a la falta de liberación

de NO que debería producirse en respuesta a la tensión parietal. Por el contrario, el aumento en el diámetro vascular después de la administración sublingual de nitritos se considera independiente del endotelio (Luscher TF 1996). La dilatación mediada por flujo se interpreta como disfunción endotelial cuando está disminuida respecto a la producida por nitritos.

La DFD se ha encontrado disminuida en niños de hasta 7 años con hipercolesterolemia (Sorensen KE 1994). Así mismo, en adultos jóvenes, la disminución del DFD se ha asociado con los mismos factores de riesgo de aterosclerosis y sus complicaciones, incluyendo la diabetes mellitus. (Celermajer D 1994), la hipercolesterolemia (Sorensen KE 1994) y la menopausia (Lieberman EH 1994).

Algunos estudios encuentran correlación entre la respuesta vasodilatadora coronaria y periférica, (Anderson TJ 1995), aunque otros autores no lo confirman (Hirooka Y 1994).

Estudio de la función endotelial en la microcirculación.

La microcirculación dérmica puede estudiarse utilizando la técnica de iontoforesis para introducir los agonistas (acetilcolina, nitroprusiato) a través de la piel. La respuesta de flujo resultante se mide por medio de laser doppler (Morris SJ 1996; Morris SJ 1995).

1.3.2.1. Función endotelial y diabetes tipo 1

En general los resultados no son concluyentes, probablemente por diferencias metodológicas así como en la selección de los pacientes.

Algunos autores no han observado diferencias frente a grupos control (Smits P 1993; Elliott TG 1993; Lamberts J 1996; Enderle MD 1998), mientras otros autores sí encuentran diferencias (Johnstone MT 1993; Clarkson P 1996a, Zenere BM 1995).

En un grupo de 80 pacientes con diabetes tipo 1, comparados con un grupo control, se observó una respuesta reducida a la hiperemia y a la nitroglicerina, lo que sugiere que

ambas, la respuesta dependiente del endotelio y la dependiente del músculo liso, estarían afectadas en la diabetes tipo 1. En este estudio se observó una relación inversa de la DFD con el tiempo de evolución de la diabetes y el colesterol de LDL (Clarkson P 1996a). En un pequeño grupo de pacientes con diabetes tipo 1 y microalbuminuria tanto la DFD como la dilatación asociada a nitritos estaban atenuadas en comparación a las de los pacientes normoalbuminúricos que, a su vez, tenían respuestas proporcionalmente reducidas comparadas con las de un grupo control (Zenere BM 1995). Elhadd y col. demostraron una influencia negativa de la pubertad en la función endotelial valorada por la respuesta microvascular dependiente del endotelio (Elhadd TA 1998). Mäkimattila y col. observaron en dieciocho pacientes con diabetes tipo 1 y nueve controles que el flujo vascular en la arteria braquial en respuesta a acetilcolina, pero no la provocada por nitroprusiato, se correlacionaba con la HbA1c. La respuesta a la acetilcolina estaba disminuida en el subgrupo con mal control respecto del grupo con buen control glucémico. Así mismo el cociente entre el porcentaje de flujo dependiente e independiente del endotelio fue aproximadamente un 40% menor en el grupo de mal control (Mäkimattila S 1996).

1.3.2.2.Función endotelial en la diabetes mellitus tipo 2

Algunos autores han postulado que la disfunción endotelial podría preceder a la diabetes tipo 2 basándose en los siguientes datos:

1. Las mujeres con historia de diabetes gestacional presentan una alteración de la función endotelial (Anastasiou E 1998).
2. Los familiares de primer grado de pacientes con diabetes tipo 2, a pesar de la normoglucemia, pueden presentar una alteración de la vasodilatación endotelio-dependiente (Balletshofer B 1998).

Los datos de que se dispone en pacientes con diabetes tipo 2 también apoyan la existencia de alteraciones de la función endotelial. Así, la DFD resultó estar muy disminuida en un grupo pequeño de pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con controles sanos, mientras que la vasodilatación no dependiente de endotelio estaba sólo ligeramente atenuada (Goodfellow 1996). En el estudio de Enderle y col. el grupo de pacientes con diabetes tipo 2 que presentaban complicaciones vasculares mostraron una disminución de la vasodilatación secundaria a la hiperemia (Enderle MD 1998).

1.3.3. Marcadores plasmáticos de lesión endotelial relacionados con la coagulación y la fibrinólisis

1.3.3.1. Trombomodulina

La trombomodulina (TM) es una glicoproteína integral de la membrana de las células endoteliales. Se localiza principalmente en la superficie de las células endoteliales de las arterias, venas y capilares, unida por el extremo carboxiterminal de la molécula. Existe una forma soluble en plasma que mantiene propiedades antitrombóticas y que se considera un marcador de lesión endotelial, puesto que a diferencia del vWF, PAI-1 y t-PA no se secreta (Ishii H 1990).

También puede ser sintetizada por las plaquetas, los megacariocitos, las células mesoteliales y los leucocitos polimorfonucleares. Se considera que el hígado es el principal órgano de aclaramiento de la TM, por lo que pacientes con enfermedad hepática grave tienen niveles elevados (Takahashi 1992). Además del aclaramiento hepático, su excreción urinaria puede modificar el nivel de TM circulante (Ishii H 1985). Se ha demostrado su liberación a partir de células endoteliales tras ser incubada simultáneamente con homocisteína y productos avanzados de glicación (Reverter 1997). Sus niveles circulantes están incrementados en diversas patologías: enfermedades hematológicas, colagenopatías, enfermedad de Graves (Morikawa 1993), coagulación

intravascular diseminada, insuficiencia renal crónica, tromboembolismo pulmonar, distress respiratorio del adulto y enfermedades hepáticas. En alguna de estas alteraciones reflejaría una disminución del aclaramiento hepático o renal y en el resto se ha atribuido a vasculopatía. Su principal acción puede resumirse de la siguiente manera: convierte la trombina de una sustancia procoagulante en anticoagulante (Figura 1):

- Promueve la activación de la proteína C por la trombina. La proteína C activada, en presencia de la proteína S, inactiva los factores VIIIa y Va, inhibiendo por tanto la formación de fibrina.
- Inhibe las acciones procoagulantes de la trombina

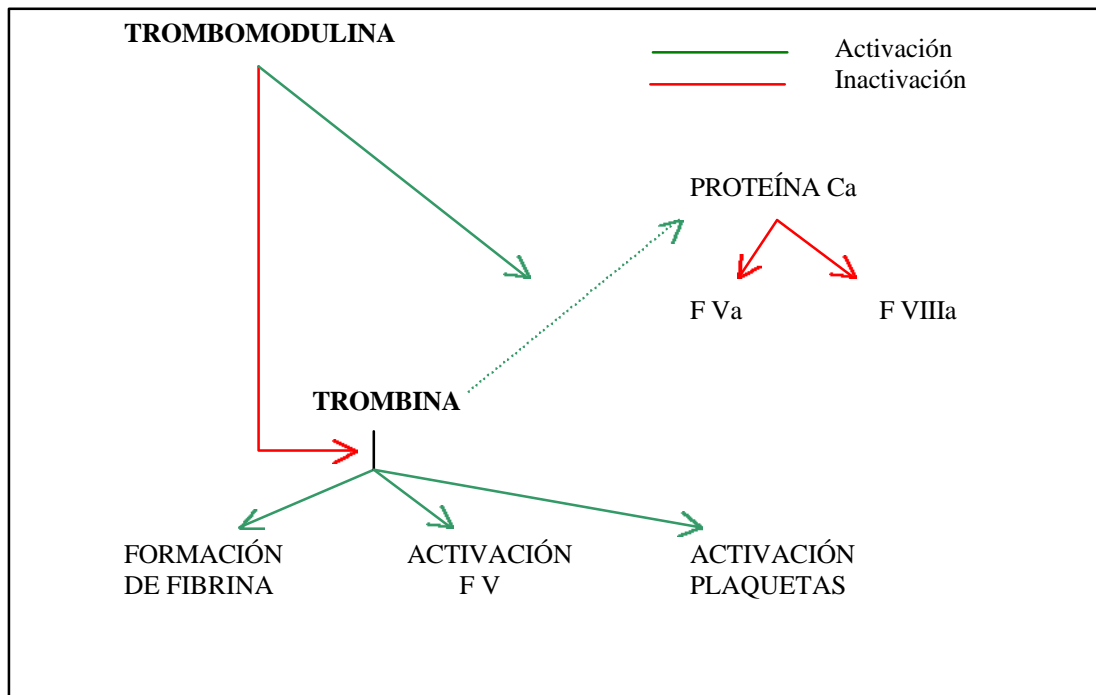


Figura 1. Mecanismo de acción de la trombomodulina

Se ha demostrado de forma consistente su incremento en procesos que cursan con afectación del lecho microvascular, el cual integra la mayor parte de la superficie endotelial. Así, se han descrito niveles elevados de TM en enfermedades del colágeno, la microangiopatía diabética, pre-eclampsia, vasculitis, sepsis, rechazo de trasplante entre otras patologías (Takahashi 1992).

Los niveles de TM se asocian menos que el PAI-1 a factores como la edad y el IMC (Nilsson TK 1993; Juhan Vague I 1991).

Aunque se acepta que la TM es un marcador de daño endotelial y que éste es un paso inicial necesario en el proceso de arteriosclerosis, los escasos estudios clínicos, en general transversales y con un número limitado de pacientes, muestran resultados discordantes. Así, mientras algunos autores observan que los niveles elevados de TM serían un marcador de riesgo independiente de cuadros clínicos agudos coronarios (Blann AD 1999) o un marcador de riesgo de nuevos eventos en pacientes que ya han sufrido un infarto (Blann AD 1997a), otros autores encuentran resultados contrapuestos. En el Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study la incidencia de enfermedad coronaria fue menor cuanto mayores eran los niveles de TM aunque, una vez excluidos los sujetos que habían sido sometidos a by-pass coronario o angioplastia, esta relación dejó de ser significativa. En este estudio la incidencia de estenosis carotídea fue superior en los sujetos con los niveles de TM en el quintil superior (Salomaa V 1999). Aunque en otros estudios se ha relacionado el nivel de TM con manifestaciones clínicas de vasculopatía (Seigneur M 1993; Matsuoka T 1995) no todos los resultados son coincidentes. Peter y col. no encuentran relación entre los niveles de TM y la extensión de la lesión arteriosclerótica por arteriografía en la aorta infrarenal, arterias ilíacas, femorales y poplíteas. (Peter K 1997). Blann y col. tampoco observaron una relación entre las concentraciones de TM ni con el índice tobillo/brazo ni con el porcentaje de estenosis carotídea en pacientes con claudicación intermitente o accidente vascular transitorio previo (Blann AD 2000).

Se ha descrito que en pacientes con hipercolesterolemia los niveles de TM están incrementados, pero no sería así en los pacientes con hipertrigliceridemia (Constans J 2000).

Algunos fármacos pueden disminuir las concentraciones de TM. Así, en pacientes sometidos a trasplante cardíaco, la fluvastatina disminuye los niveles de TM de forma significativa (Ambrosi P 2000). Fármacos capaces de mejorar la función endotelial como el cilostazol (Tani N 1993) y el enalaprilato (Boldt J 1998) disminuyen los niveles de TM.

1.3.3.1.1. Trombomodulina y diabetes mellitus

Recientemente se ha descrito que las concentraciones de TM en suero y orina de ratas con diabetes producida por estreptozotocina y que presentan lesión del endotelio de la aorta demostrada por microscopía electrónica, son más elevadas que las de ratas de igual edad, no diabéticas y con endotelio indemne (Nakano M 2000). Sin embargo, el contenido de TM en diferentes tejidos (pulmón, páncreas, riñón y bazo) estaba claramente disminuido con respecto al de las ratas control. Estos autores postulan que, dado que es conocido que la TM soluble proviene de la superficie endotelial a partir de la fragmentación por proteólisis y/o glucólisis, la TM circulante sería un marcador de la lesión del endotelio en la diabetes producida por estreptozotocina.

En pacientes con diabetes tipo 2 se han observado niveles elevados de TM en aquellos con complicaciones microangiopáticas, especialmente albuminuria (Iwashima Y 1990; Sumida Y 1997; Tanaka A 1991; Oida K 1990; Gabazza EC 1996; Inukai T 1996; Shimano H 1994), y también en pacientes sin complicaciones clínicas (Aso Y 1998). Otros autores han encontrado niveles elevados de TM también en pacientes con macroangiopatía (Gabat S 1996; Matsuoka T 1995). Tanto en diabetes tipo 2 como en diabetes tipo 1, las concentraciones de TM se han correlacionado con el tiempo de evolución (Gabat S 1996). En pacientes con diabetes tipo 1 se han descrito concentraciones altas de TM en aquellos con micro o macroalbuminuria (Reverter JL 1997; Gruden G 1995) y en los que presenta hiperhomocisteinemia (Hoffman MA

1998). El efecto del control glucémico en las concentraciones de TM forma parte de los objetivos de esta tesis y, por tanto, se discutirá más adelante.

1.3.3.2 Tissue Factor Pathway Inhibitor

Desde hace más de 50 años es conocido que la sangre contiene un inhibidor del proceso de coagulación inducido por el factor tisular (Hort PF 1957). Este inhibidor no fue caracterizado hasta 1987, e inicialmente se le denominó Extrinsic Pathway Inhibitor o bien inhibidor de la coagulación asociado a lipoproteínas. Su denominación actual se adoptó en 1992. Se trata de una proteasa de 42 kDa de peso molecular compuesta por 276 aminoácidos.

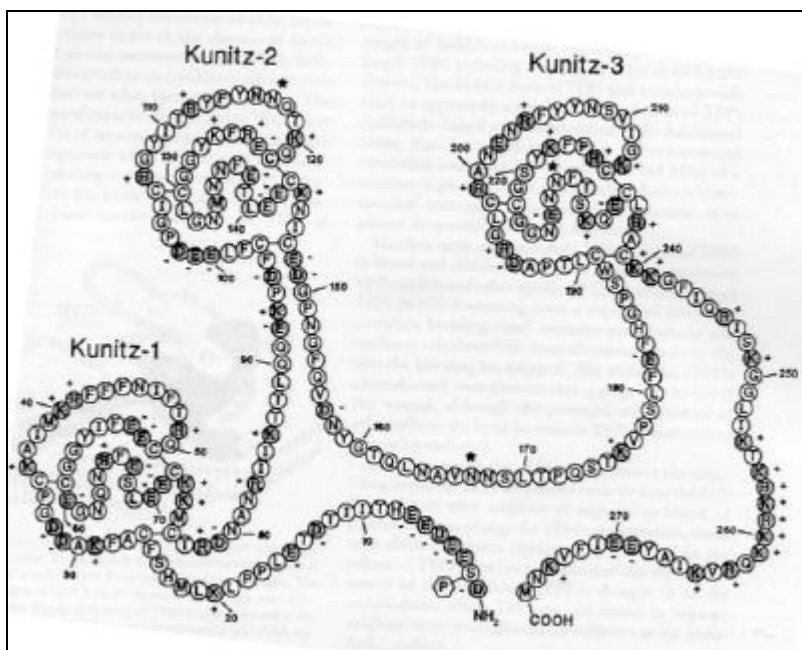


Figura 2. Representación esquemática del *Tissue Factor Pathway Inhibitor*

El gen que codifica el TFPI ha sido clonado y localizado en el brazo largo del cromosoma 2 (Brozle GJ 1987). Está formado por un extremo amino cargado negativamente, tres dominios tipo Kunitz y un extremo carboxilo cargado positivamente (Figura 2). Se sintetiza principalmente en el endotelio (Bajaj MS 1990) en donde se

almacena en gránulos con polarización apical (Lupu C 1995). Se localiza en tres reservorios intravasculares de los cuales el endotelio constituye el mayor (50-80%), seguido del plasma (10-50%) y de las plaquetas. Casi todo el TFPI circulante se halla unido a lipoproteínas (más del 90 %) por medio del dominio 3, mientras que la fracción libre, la más activa, constituye sólo el 5% de los niveles totales (Lesnik P 1993) . Su acción más importante es la inhibición de la coagulación inducida por el factor tisular. Este proceso se desarrolla en dos fases: en la primera etapa el TFPI se une de manera reversible e inhibe al F X_a por medio de su dominio 2. Esta unión produce en una segunda etapa la inhibición del complejo F VIIa/ Factor tisular, en este caso por medio de la unión con el dominio 1 de manera irreversible y dependiente de calcio. Por tanto, el TFPI necesita que la cascada de la coagulación se haya iniciado para ejercer su papel inhibidor (Lindahl AK. 1977). (Figura 3).

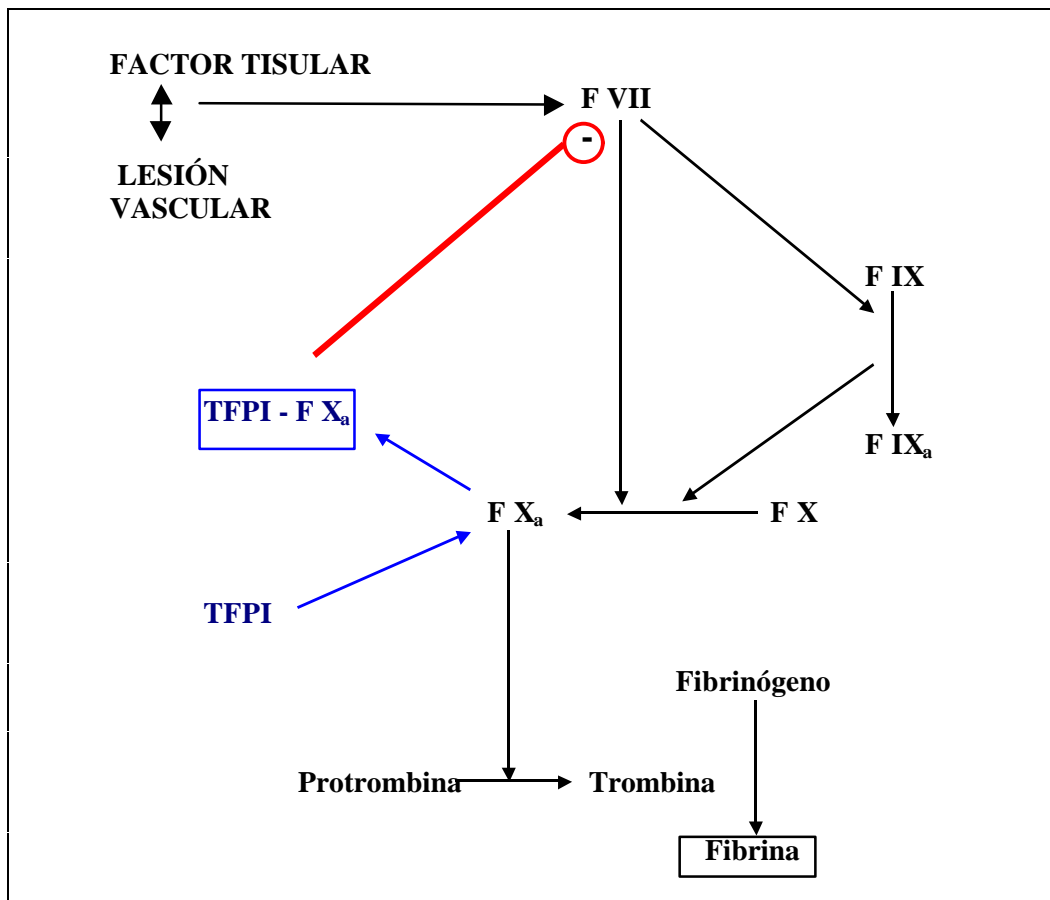


Figura 3. Vía extrínseca de la coagulación: acción del *Tissue Factor Pathway Inhibitor*

La administración de una inyección de heparina provoca que el TFPI se libere al plasma con una respuesta máxima a los 5-10 minutos (Sandset PM 1988). Esta respuesta se genera tantas veces como veces se estimule, es dosis dependiente y se produce también con otros glucosaminoglicanos, aunque de forma más débil. Los picos de TFPI en respuesta a bolus de heparina reflejan su retorno al endotelio una vez la heparina es aclarada de la circulación. La infusión continua de heparina produce niveles altos mantenidos de TFPI.

En la actualidad no se dispone del resultado de estudios que evalúen si los niveles de TFPI se asocian o son predictores de enfermedad cardiovascular. Sólo en un estudio se han encontrado niveles altos de TFPI en pacientes con infarto agudo de miocardio antes y una hora después de practicarles una angioplastia del vaso afecto (Kamikura Y 1997).

1.3.3.2.1 TFPI y diabetes mellitus

Los escasos estudios sobre la influencia de la diabetes en los niveles de TFPI son transversales e incluyen a un limitado número de pacientes. Sin embargo todos coinciden en encontrar niveles elevados en los pacientes con DM 1 (Leurs PB 1995; Leurs PB 1997; Yokoyama H 1996; Huvers FC 1999) sin y con complicaciones microangiopáticas, correspondiendo los valores más altos a éstos últimos y también a pacientes con DM 2 con nefropatía manifiesta (Kario K 1995).

El efecto del control glucémico sobre las concentraciones de TFPI forma parte de los objetivos de esta tesis y se comentará posteriormente.

1.3.3.3. Factor von Willebrand (vWF)

El vWF es una glicoproteína grande codificada por un gen situado en el cromosoma 12. Se sintetiza principalmente en las células del endotelio vascular, de donde se libera de forma bipolar, es decir, al subendotelio y a la luz vascular. A partir de cultivos de

células endoteliales se han observado dos formas de secreción (Wagner DD 1990): basal (lenta) y en respuesta a estímulos, como son los factores que intervienen en la hemostasia (trombina, fibrina y plasmina) y algunos mediadores de la inflamación (histamina, leucotrienos, componentes del complemento y aniones superóxido) (Manucci PM 1998). También se sintetiza en los megacariocitos y se almacena en las plaquetas, en los llamados gránulos alfa. En condiciones normales las plaquetas no contribuyen de forma significativa a los niveles circulantes, salvo en condiciones patológicas que cursan con activación plaquetaria. En el plasma el vWF forma un complejo no-covalente con el factor VIII, proteína cuya deficiencia causa la hemofilia A (Sadler JE 1991). Este complejo circulante es esencial para la actividad del factor VIII al que protege de su inactivación por proteólisis. Otra función importante del vWF es la formación de agregados de plaquetas en los lugares donde se produce daño endotelial. La importancia del vWF en la hemostasia se refuerza por el hecho de que su deficiencia o disfunción provoca la enfermedad llamada de von Willebrand que cursa con sangrado (Sadler JE 1994).

Los niveles circulantes de vWF se han propuesto como marcadores de lesión endotelial a raíz de encontrar concentraciones elevadas en situaciones clínicas que cursan con daño vascular con denudación del endotelio y exposición del subendotelio, como por ejemplo: vasculitis, insuficiencia renal crónica, insuficiencia respiratoria aguda e hipertensión arterial (Janson PA 1980; Carvalho ACA 19829; Marasini B 1992; Pedrinelli R 1994). Así mismo, los sujetos con enfermedad coronaria (Thompson SG 1995), vascular periférica (Blann AD 1997b) y cerebral (Catto AJ 1997) tienen niveles de vWF elevados en comparación con los controles. Igualmente los niveles de vWF parecen ser predictores de mortalidad en pacientes que han presentado recientemente

clínica derivada de enfermedad cardiovascular (Catto AJ 1997; Thompson SG 1995; Janson JH 1991).

De los grandes estudios poblacionales publicados que incluyen este marcador, algunos (Folsom AR 1997; Smith FB 1997) no encuentran relación entre elevación de los niveles de vWF y mortalidad cardiovascular mientras otros encuentran una relación indudable (Jager A 1999; Thogersen AM 1998; Thompson SG 1995). En el Hoorn Study (Jager A 1999) se siguieron 631 sujetos de entre 50 y 75 años durante 5 años. Los niveles de vWF superiores a 1.56 IU/ml se asociaron con una mortalidad cardiovascular tres veces superior tras ajustar por edad, sexo, hipertensión arterial, C-HDL, tabaquismo, enfermedad coronaria y enfermedad vascular periférica (RR 3,0; 95% IC 1,2-7,9). Los resultados fueron similares para el subgrupo de pacientes diabéticos. En el estudio prospectivo multicéntrico *Concerted Action Against Thrombosis* (ECAT) (Thompson SG 1995) que incluyó 3043 pacientes con angor, los niveles de vWF fueron predictores independientes de subsiguientes eventos coronarios agudos tras 2 años de seguimiento.

1.3.3.3.1. vWF y diabetes mellitus

Varios autores han observado un incremento en los niveles de vWF en pacientes con diabetes tipo 1 con complicaciones, especialmente microalbuminuria (Schalkwijk CG 1999; Knöbl P 1993; Myrup B 1995; Jensen T 1989) e incluso se han propuesto como predictores de riesgo de desarrollar nefropatía (Stehouwer CDA 1991) o neuropatía (Plater ME 1996). Así mismo, algunos autores han observado niveles elevados de vWF en pacientes con diabetes tipo 1 sin manifestaciones clínicas de síndrome tardío, pero con tiempo de evolución superior a 10 años (Vukovich TC 1989; El Khawand C 1993).

Los resultados en pacientes con diabetes tipo 2 son en general comparables a los obtenidos en los pacientes con diabetes tipo 1. La mayoría de los autores encuentran niveles elevados de vWF en aquellos con albuminuria en comparación con los normoalbuminúricos y con el grupo control sano (Nielsen S 1999; Neri S 1998; Galajda P 1997; Knöbl P 1993).

1.3.3.4. Marcadores implicados en la fibrinólisis: t-PA y PAI-1

El sistema fibrinolítico transforma el plasminógeno en plasmina en respuesta a la acción del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y de la urokinasa. La plasmina degrada el producto final de la coagulación, la fibrina. El PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno 1) es el inhibidor específico del t-PA. La persistencia de la fibrina en situaciones de hipofibrinólisis, como por ejemplo en aquellas que implican un incremento del PAI-1, puede ser un factor importante en la facilitación de la aterotrombosis. El t-PA se sintetiza en el endotelio vascular y puede secretarse basalmente y en respuesta a determinados estímulos, como la trombina y la vasopresina. (Loscalzo J 1988). El PAI-1 puede sintetizarse, además de en el endotelio, en hepatocitos, plaquetas, células mesoteliales, monocitos y células musculares lisas, (Blann AD 1995) y también en el tejido adiposo, especialmente el visceral (Alessi MC 1997).

Muchos estudios epidemiológicos han demostrado que algunos de estos factores implicados en la fibrinólisis son predictores de episodios agudos cardiovasculares. Los niveles elevados de actividad PAI-1 (ensayo funcional), son predictores de recurrencia de IAM en sujetos con IAM previo antes de los 45 años (Hamsten A 1987). Niveles altos de antígeno t-PA (Ag; ensayo inmunológico) tienen un elevado valor predictivo de cuadros isquémicos y mortalidad coronaria en voluntarios sanos (Ridker PM 1993b) y en pacientes con angor, pero no es tan claro para los niveles de PAI-1 Ag, positivo en

algunos (Juhan-Vague I 1996) pero no en otros (Jansson JH 1993; Thompson 1995). Los niveles de t-PA Ag miden complejos t-PA/PAI-1 y muestran una correlación elevada con los niveles de PAI-1 Ag y actividad PAI-1, correlacionando los 3 parámetros negativamente con la actividad fibrinolítica (Nicoloso G 1988). La medida de los niveles de t-PA Ag se sigue utilizando por tener una variabilidad intraindividual menor que los niveles de PAI-1 (Jansson JH 1989).

Estos marcadores aumentan con la edad, el tabaquismo y las concentraciones de colesterol total, y se asocian con los componentes del síndrome metabólico (Juhan-Vague I 1993; Juhan-Vague I 1991). Además, la disminución de la resistencia insulínica por medio de dieta hipocalórica, ejercicio o biguanidas produce un descenso paralelo de PAI-1 (Vague P 1987; Testa R 1996) y t-PA Ag (Juhan-Vague I 1994). Por tanto, no es de extrañar que los niveles de PAI-1 se hayan encontrado elevados en pacientes con diabetes tipo 2 obesos, pero no en sujetos con diabetes tipo 2 sin sobrepeso (McGill JB 1994). Algunos autores apuntan que los niveles elevados de PAI-1 tendrían más relación con la obesidad de distribución androide que con la propia diabetes (Bastard JP 1995).

En los pacientes con diabetes tipo 1 se han objetivado niveles elevados de actividad PAI-1 y disminuidos de actividad t-PA, tanto en mal como en buen control (Carmassi F 1992). Del estudio prospectivo Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications en 454 sujetos con diabetes tipo 1, se deriva que el incremento de complejos t-PA/PAI-1 no se asocia a ninguna complicación de la diabetes específicamente (Maser RE 1997).

Se han descrito diferentes polimorfismos de la región promotora del gen del PAI-1 y algunos autores han propuesto que la variabilidad genética puede contribuir a los niveles de PAI-1 en plasma. Los sujetos homocigotos para el alelo 4G tienen niveles más elevados que los homocigotos para el alelo 5G (Panahloo A 1995). La prevalencia del

alelo 4G fue significativamente mayor en un grupo de 100 pacientes de entre 35 y 45 años con antecedentes de IAM que en un grupo control (Eriksson P 1995). Sin embargo, otros estudios importantes como el ECTIM study (Ye S 1995) o el Physicians' Health Study (Ridker PM 1997) no confirmaron estos resultados.

En los últimos años se ha obtenido información sobre el papel del sistema de hemostasia en la aterogénesis y las complicaciones clínicas derivadas de la arteriosclerosis. Los factores protrombóticos están implicados en las fases precoces de las lesiones arterioscleróticas, contribuyen a la progresión del crecimiento de las placas de ateroma y pueden provocar efectos graves si existe un estado de hipercoagulabilidad en el momento de la ruptura de una placa de ateroma. A partir de estudios prospectivos algunos factores que participan en la trombosis o la fibrinólisis han sido considerados como factores independientes de riesgo cardiovascular.

1.3.3.5. Fibrinógeno y factor VII

El fibrinógeno es el sustrato final de la cascada de la coagulación y se transforma en fibrina por la acción de la trombina de forma dosis-dependiente: a mayor nivel de fibrinógeno, mayor formación de fibrina. Es, además, el mayor determinante de la viscosidad en plasma y resulta esencial para la agregación plaquetar al unirse a los receptores IIb/IIIa de su superficie. Tanto el fibrinógeno como la fibrina estimulan la proliferación y emigración de las células musculares lisas.

Los niveles de fibrinógeno superiores a 3 gr/l se asocian al doble de riesgo para angina inestable, infarto agudo de miocardio mortal y no-mortal, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, etc. (Ernst E 1997).

El factor VII es fundamental en el inicio de la activación de la coagulación al formar un complejo con el factor tisular de la placa de ateroma complicada. Los niveles plasmáticos de factor VII se han asociado prospectivamente a la presentación de

episodios agudos por enfermedad coronaria, aunque las evidencias son menos convincentes que en el caso del fibrinógeno (Meade TW 1993; Heinrich J 1991).

1.4 Prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes

1.4.1. Control glucémico y riesgo cardiovascular en la diabetes

1.4.1.1. Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y enfermedad cardiovascular.

Estudios observacionales y transversales

La posible relación entre hiperglucemia y arteriosclerosis se constata en un interesante estudio de McGill y col. Estos autores estudiaron a partir de necropsias de 1532 sujetos de entre 15 y 34 años fallecidos por accidente u otras causas, la presencia y extensión de estrías grasas y observaron su correlación con el nivel de HbA1c (McGill HC 1995).

El World Health Organization Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes estudió 3583 pacientes diabéticos y encontró una relación significativa entre glucemia de ayuno y prevalencia de enfermedad vascular central y periférica, pero no cardíaca, estudiada por electrocardiograma (West KM 1983). El estudio Framingham encuentra correlación entre la HbA1c y enfermedad cardiovascular en mujeres pero no en hombres (Singer DE 1992). Dos publicaciones a partir del estudio ARIC demuestran que la diabetes se asocia a rigidez arterial (Salomaa V 1995) y que por cada incremento de 1% en la HbA1c el riesgo relativo de engrosamiento de la íntima-media carotídea sería de 1.77 (Vitelli LL 1997).

Recientemente un metanálisis que agrupa casi 100.000 sujetos seguidos 12,4 años a partir de los datos de 200 estudios concluye que niveles plasmáticos de glucosa basales

y post-sobrecarga (2 horas) $\geq 6,1$ mmol/l y $\geq 7,8$ mmol/l se asocian a un incremento del riesgo cardiovascular de 1,33 y 1,58, respectivamente (Coutinho M 1999).

Sin embargo, los estudios de prevalencia de episodios cardiovasculares registrados a partir de cuestionarios han obtenido resultados negativos en cuanto a la relación entre control glucémico y enfermedad cardiovascular. En el NIDDM Patient Outcome Research Team se estudiaron 1539 pacientes con diabetes tipo 2. La prevalencia de enfermedad cardiovascular no varió entre los diferentes quintiles en función de la hemoglobina glicada (Meigs JB 1997). En el estudio de Haffner y col. (Haffner SM 1991) tampoco se encuentra relación entre la magnitud del mal control glucémico y los episodios cardiovasculares. Estos estudios probablemente obtienen resultados sesgados por la exclusión de sujetos que ya hubieran fallecido y por tanto no hubieran sido registrados. En el Multiclinical Study for Diabetic Macroangiopathy (MSDM) la glucemia basal no demostró ser factor de riesgo cardiovascular y sí la duración de la diabetes (Ito H 1996).

Estudios Prospectivos

El estudio británico Whitehall, que incluyó 18403 hombres de entre 40 y 64 años, demostró un incremento del riesgo cardiovascular en relación con la intolerancia a la glucosa y la diabetes (Fuller JH 1983).

En un estudio sueco con 411 sujetos con diabetes de reciente diagnóstico seguidos más de 7 años los autores concluyeron que la glucemia basal era un predictor de mortalidad y de episodios agudos cardiovasculares. Los sujetos con glucemia basal superior o igual a 7.8 mmol/l tenían una mortalidad cardiovascular un 50% superior a la de los sujetos con glucemia de ayuno < 7.8 mmol/l (Andersson DKG 1995).

El Diabetes Intervention Study estudió 1139 pacientes con diabetes tipo 2, también de reciente diagnóstico, de edad entre 30 y 55 años, seguidos durante 11 años. Los valores

de glucemia posprandial, además de la edad, el nivel de triglicéridos, la presión arterial y el tabaquismo fueron factores independientes de riesgo de muerte de causa cardiovascular (Hanefeld M 1996).

En el estudio finés de Kuusisto y col. sobre una muestra de 1298 sujetos (229 diabéticos) de entre 65 y 74 años al inicio seguidos 3,5 años, el 3,4% de los no diabéticos y el 14,8% de los diabéticos sufrieron un IAM no mortal o murieron por cardiopatía isquémica. La diferencia de riesgo en hombres fue mucho menor que en las mujeres. Los pacientes diabéticos con HbA1c > 7% tuvieron un riesgo superior (OR 4.3) en comparación a aquellos con HbA1c < 7% (Kuusisto J 1994).

En otro estudio con 1059 pacientes diabéticos fineses, Lehto y col. evaluaron los factores de riesgo en los 414 pacientes que sufrieron un episodio agudo cardiovascular (en 158 mortal) durante un periodo de 7 años. La glucemia basal superior a 13,4 mmol/l y las características de la dislipemia diabética (C-HDL bajo, cociente C-HDL/colesterol total bajo o hipertrigliceridemia) multiplicaban por 2 el riesgo de morbilidad o mortalidad de forma independiente. Sin embargo, la HbA1c o el tiempo de evolución no fueron factor de riesgo independiente (Lehto S 1997).

En el estudio Hisayama, con 2427 sujetos japoneses, la presencia de intolerancia a la glucosa aumentaba el riesgo relativo de IAM o accidente vascular cerebral en 1,9 y la presencia de diabetes en 3.0 (Fujishima M 1996).

Los resultados del Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy demuestran que la HbA1c es un factor predictor de procesos cardiovasculares pero es mucho más potente como predictor de microangiopatía. Por cada incremento de 1% de HbA1c el riesgo de coronariopatía aumentaba un 10% y el riesgo de retinopatía proliferativa un 70% (Klein R 1995).

Los resultados del estudio epidemiológico del UKPDS reforzaron el valor de la HbA_{1c} como predictor de riesgo cardiovascular: por cada incremento de 1% por encima de 6,2% el riesgo aumentaba un 11%. Todos estos datos demuestran la clara asociación entre el grado de alteración del metabolismo de los hidratos de carbono con el incremento de la enfermedad cardiovascular, independientemente de otros factores de riesgo. Sin embargo, todavía está por resolver de forma definitiva la cuestión sobre si la mejoría del control glucémico puede modificar este incremento del riesgo cardiovascular.

1.4.1.2. Efecto de la mejoría del control glucémico sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular

Los tres primeros estudios prospectivos sugieren un beneficio potencial de la mejora del control glucémico mediante insulino terapia sobre los episodios agudos cardiovasculares:

- El Diabetes Control and Complication Trial (DCCT), a pesar de estudiar una población joven y, por tanto, con muy pocos procesos agudos cardiovasculares esperables, encontró una tendencia ($p=0,08$) en cuanto a menor riesgo cardiovascular en la rama tratada intensivamente (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993). En el seguimiento a más largo plazo, el Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), podremos conocer más datos al respecto (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) 1999b).
- De forma similar al DCCT, en el estudio Kumamoto (110 pacientes japoneses no obesos con diabetes tipo 2 y edad media de 49 años) se observó una reducción del riesgo cardiovascular del 50% en los pacientes tratados intensivamente respecto del grupo control (HbA_{1c} 7,1 vs 9,4%), pero sin

llegar a la significación estadística, debido al número de pacientes y al escaso número de eventos cardiovasculares (Ohkubo Y 1995).

- En el estudio DIGAMI (Malmberg K 1997) los pacientes diabéticos con sospecha de infarto agudo de miocardio que fueron tratados con insulino terapia intensiva presentaron menor mortalidad inicial, al año y a los 3-4 años.

En contraste, en el estudio de factibilidad en la población del *Veterans Affairs* en el que se randomizó a 153 pacientes con diabetes tipo 2 a tratamiento intensivo escalonado vs una sola inyección de insulina por la mañana durante 27 meses, no sólo no se observa un beneficio del control más estricto (HbA1c = -2,07%), sino que existe una tendencia (p=0,05) a presentar mayor número de episodios agudos cardiovasculares en el grupo tratado de forma intensiva (Abraira C 1997).

Los resultados de un metanálisis que incluye al DCCT y otros 5 estudios con un número mucho menor de pacientes (Holman, Steno1, Steno 2, Oslo y SDTS) concluye que el tratamiento intensivo disminuye el número de episodios agudos (OR 0,55 (IC 95% 0,35-0,88) pero no el número de pacientes que sufren al menos uno, ni la mortalidad de causa macrovascular (Lawson ML 1999). Finalmente, en el estudio UKPDS, en el grupo de tratamiento más intensificado, en el que se consiguió una HbA1c media de 7,0% vs 7,9% en el grupo control, no se demostró un beneficio en cuanto a disminuir el riesgo de IAM mortal, accidente cerebrovascular ni amputaciones, obteniendo sólo una reducción en el límite de la significación en el IAM no mortal (RR 0,79; p=0,057) y en la muerte súbita (RR 0,54; p=0,047) (UK Prospective Diabetes Study Group 1998).

1.4.1.3. Efecto del control glucémico sobre los factores de riesgo cardiovascular

El efecto del control glucémico sobre las diferentes alteraciones lipoprotéicas, especialmente Lp(a) y modificaciones de las partículas LDL ya ha sido expuesto en los diferentes apartados. Sin embargo y, dado que este apartado hace referencia a uno de los objetivos de estudio en los trabajos de esta tesis, únicamente nos referiremos específicamente al efecto del control glucémico sobre los marcadores de lesión endotelial.

1.4.1.3.1. Efecto del control glucémico en la función endotelial y marcadores de lesión endotelial

El efecto del control glucémico en los niveles circulantes de los diversos marcadores de lesión endotelial implicados en la trombosis y/o fibrinólisis ha sido escasamente estudiado.

Los niveles de TFPI parecen estar relacionados con el grado de control glucémico. Leurs y col. (Leurs PB 1995), compararon los niveles de TFPI, vWF, TM, t-PA y PAI-1 en dos grupo de pacientes con diabetes tipo 1, uno con HbA_{1c} ≥8,4% y el otro con HbA_{1c} <7,4%. Sólo encontraron diferencias en los niveles de TFPI medidos por un método cromogénico (Sandset PM 1988), el mismo empleado en nuestro estudio. Así mismo, los niveles de TFPI post-heparina se correlacionaron con los de HbA_{1c} (r=0,45; p<0.0001). Yokoyama y col. (Yokoyama H 1996) encuentran una correlación positiva entre HbA_{1c} y niveles de TFPI total (r=0,48; p<0.0001) en un grupo de sujetos con diabetes tipo 1 con HbA_{1c} media superior a 8%.

La influencia del control glucémico en los niveles de TM ha sido estudiada sólo marginalmente sin que se haya encontrado relación entre la HbA_{1c} y la TM circulante (Magriples U 1997; Leurs PB 1995)

Con respecto a las concentraciones circulantes de vWF, la mejora del control glucémico ha sido escasamente estudiada y los resultados son controvertidos. Mientras algunos

autores encuentran niveles más elevados en pacientes con diabetes tipo 1 con HbA1c > 8% con respecto a los pacientes con HbA1c < 8% (El Khawand C 1993), otros autores no encuentran relación entre el control glucémico y los niveles de vWF (Vucovich TC 1989, Roshan B 2000).

El efecto del control glucémico sobre los niveles de t-PA y PAI-1 en pacientes con diabetes tipo 1 no ha sido estudiado. Sin embargo, sí se han publicado varios trabajos sobre el efecto de la mejora del control glucémico en sujetos con diabetes tipo 2. En los estudios en los que el mejor control se obtiene mediante fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina, como son la metformina (Grant PJ 1996) y la troglitazona (Kruszynska YT 2000; Kato K 2000), los niveles de PAI-1 disminuyen. Sin embargo, cuando la mejora en el control se obtiene por medio de incrementar la insulinemia (sulfonilureas o insulina) los niveles de PAI-1 no varían (Vucovich T 1992). Estos resultados son concordantes con la asociación demostrada por múltiples estudios entre la insulínresistencia (y sus diversas asociaciones clínicas) y los niveles de PAI-1 (Alessi MC 1997; Juhan-Vague I 1993).

1.4.2. Ejercicio físico y riesgo cardiovascular

Para poder comprender las acciones del ejercicio en cuanto a protección cardiovascular es importante exponer en primer lugar algunos conceptos específicos. Se denomina *actividad física* a cualquier movimiento corporal producido por la musculatura esquelética. *Ejercicio físico* se define como aquella actividad física planificada, estructurada, repetitiva y que tiene como finalidad mantener o mejorar la forma física. *Forma física o condición física* incluyen capacidad cardiorespiratoria, fuerza muscular, composición corporal y flexibilidad, es decir, un conjunto de características que se refieren a la capacidad de realizar actividad física. La mejor valoración de la condición

física viene dada por el consumo máximo de oxígeno ($VO_{2\text{ max}}$). Para definir la cantidad de actividad física se hace referencia a dos parámetros: la *dosis* de dicha actividad, referida a la cantidad de energía gastada, expresada en kilocalorías, y la *intensidad* a que se realiza esa actividad. La intensidad se expresa en general en términos relativos, así se refiere al porcentaje de la frecuencia cardíaca máxima o bien del consumo de la $VO_{2\text{ max}}$ que se mantiene durante la actividad física.

1.4.2.1. Ejercicio físico y prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

Muchos estudios epidemiológicos han demostrado que existe una relación inversa entre forma física y mortalidad, aún controlando por otros factores de riesgo, tanto en hombres (Blair SN 1995; Blair SN 1996; Sandvik L 1993; Paffenbarger RS Jr 1993) como en mujeres (Manson JE 1999).

En un estudio prospectivo observacional que incluyó 9777 hombres la tasa de mortalidad ajustada por edad fue 3 veces menor en aquellos que practicaban ejercicio en la evaluación inicial y final (5 años más tarde) así como 2 veces menor en los que iniciaron el ejercicio durante el estudio con respecto a los que no lo practicaban ni al inicio ni al finalizar el estudio (Blair SN 1995).

En otro importante estudio se evaluaron 10269 hombres, alumnos de Harvard, de forma retrospectiva en un periodo de 12 años. Los que practicaban deporte, moderadamente intenso, tuvieron un 23% menos riesgo de muerte que los que eran menos activos (Paffenbarger RS 1995).

El Finnish Twin Cohort Study evaluó a 7925 hombres y 7977 mujeres. Se encontró una *odds ratio* para mortalidad de 0,71 en los que practicaban ejercicio ocasionalmente y 0,57 en los que practicaban 30 minutos de ejercicio al menos 6 veces al mes, en comparación con los sujetos sedentarios. De entre las parejas de gemelos, sanos al inicio

y discordantes en mortalidad (n=434), la *odds ratio* para mortalidad fue 0,66 en los que practicaban ejercicio ocasionalmente y 0,44 en los que practicaban ejercicio al menos 6 veces al mes, en comparación con los sedentarios (Kuhala UM 1994).

En el Nurses' Health Study, que estudió 73000 mujeres de entre 45 y 65 años, se demostró que el ejercicio intenso estaba inversamente relacionado con el riesgo de presentar clínica aguda de origen coronario y accidente vascular cerebral. Así mismo, distribuyendo el grupo en quintiles de forma creciente en función del gasto energético, el riesgo de evento coronario era progresivamente menor (0,88; 0,81; 0,74; 0,66) indicando un efecto gradual del ejercicio (Manson 1999).

1.4.2.2. Ejercicio físico y prevención secundaria de enfermedad cardiovascular

Existen numerosos estudios que sugieren que el ejercicio físico es beneficioso para aquellos pacientes con enfermedad coronaria. Oldridge NB y col. publicaron en 1988 un metaanálisis (Oldridge NB 1988) que incluyó 10 estudios randomizados con diferentes programas de rehabilitación que implicaban la práctica de ejercicio. Demostraron un 25 % en la reducción de muerte de origen cardiovascular, aunque sin descenso en el riesgo de infarto no mortal.

El efecto protector del ejercicio parece tener una duración limitada, o al menos así parecen indicarlo los resultados del National Exercise and Heart Disease Project, (Dorn J 1999; Shaw LW 1981) que incluyó 651 hombres que habían sufrido un infarto agudo de miocardio en un programa de ejercicio de 3 años de duración. Los principales resultados fueron:

- No hubo diferencias en la incidencia de infarto agudo de miocardio

- Después de 3 años hubo una reducción no significativa de la mortalidad en los que siguieron el programa de ejercicio (4.6 vs 7.3 en el grupo de no ejercicio).
- El beneficio sobre la mortalidad fue disminuyendo a medida que aumentaba el tiempo desde la participación en el programa. Así el riesgo relativo frente a los que no habían realizado ejercicio fue de 0,95 a los 10 años, de 1,02 a los 15 y de 1,09 a los 19 años.

1.4.3. Efecto del ejercicio sobre los factores de riesgo cardiovascular

Existen evidencias epidemiológicas que demuestran que la falta de actividad física es un riesgo independiente de enfermedad coronaria (Paffenbarger AS 1993; Powell KE 1987). Esta asociación persiste después de ajustar por posibles variables de confusión como el sexo, la edad, la presión arterial y el tabaquismo. Sin embargo, no existen estudios prospectivos randomizados controlados que evalúen el efecto de la actividad física en la morbilidad y mortalidad de origen coronario. Este efecto beneficioso del ejercicio se ha atribuido a su influencia en diversos factores de riesgo conocidos como la dislipemia, la obesidad central, la hipertensión y la intolerancia a la glucosa.

1.4.3.1. Ejercicio físico y dislipemia: cambios cuantitativos y cualitativos

Todos los efectos del ejercicio físico sobre los diferentes parámetros lipídicos son, desde el punto de vista de riesgo cardiovascular favorables, aunque el efecto varía según el parámetro analizado, el grado de alteración y las características del sujeto así como las del propio ejercicio.

En un reciente metaanálisis que incluye 31 estudios randomizados y controlados, que evalúan el efecto del ejercicio físico en sujetos normolipémicos e hiperlipémicos, con un total de 1833 participantes (Halbert JA 1999), los principales resultados fueron:

- Los programas de ejercicio aeróbico provocan cambios favorables en la concentración de colesterol total (- 0,10 mmol/l; 95%CI: 0,02-0,18), triglicéridos (- 0,08 mmol/l; 95%CI: 0,02-0,14), C-HDL (+ 0,05 mmol/l; 95%CI: 0,02-0,08) y colesterol LDL (- 0,10 mmol/l; 95%CI: 0,02-0,19)
- Los programas con intensidad superior al 70% de la $VO_2 \text{ max}$ son los que provocan cambios más importantes en el colesterol total y el C-LDL. Los programas de menor intensidad modifican fundamentalmente triglicéridos y C-HDL.
- La correlación entre los niveles basales y los cambios producidos con el entrenamiento es leve, siendo la mayor para los triglicéridos ($r=0,23$).
- 3 sesiones semanales de ejercicio producen mayores modificaciones que un número superior de días a la semana.

Posteriormente se han publicado los resultados del estudio familiar HERITAGE, que evalúa el efecto de 20 semanas de ejercicio (bicicleta ergométrica) en un grupo de 675 hombres y mujeres de razas blanca y negra, miembros de dos generaciones, sanos y sedentarios. La intensidad inicial era de 55% de la $VO_2 \text{ max}$ y fue aumentando progresivamente hasta un 75%. La frecuencia fue de 3 días/semana y la duración de las sesiones de 30 a 50 minutos. El principal resultado es un incremento moderado en el C-HDL, siendo de 0,031 mmol/l, (3,4%) en los hombres y 0,038 mmol/l (3,9%) en las mujeres. Este aumento fue a expensas de la fracción HDL₂ y se asoció a un aumento de la apo A-1. Así mismo se observó un descenso en las concentraciones de triglicéridos que los autores atribuyen al efecto de la última sesión de ejercicio (Leon AS 2000).

Para estudiar los mecanismos de acción del ejercicio sobre las concentraciones de triglicéridos y C-HDL algunos autores han evaluado el efecto agudo de una sesión de ejercicio. Estos estudios han observado de forma consistente un aumento de los niveles

de C-HDL, que es máximo a las 12 horas del ejercicio, y un descenso de los triglicéridos (Sady SP 1986; Lamon-Fava S 1989b; Davis PG 1992). Además, existen evidencias de que se producen cambios en la composición de las partículas HDL después del ejercicio (Berg A 1983; Lamon-Fava 1989a). La lipoproteinlipasa (LPL), el enzima clave de la hidrólisis de los triglicéridos, aumenta su actividad inducida por el ejercicio agudo (Kantor 1987). Este aumento produce una disminución en la concentración de triglicéridos y de sus lipoproteínas transportadoras (quilomicrones y VLDL), incorporándose su material de superficie (colesterol, fosfolípidos y apolipoproteínas) a las partículas HDL, cuya concentración aumenta (Sady SP 1988). Las partículas HDL₃, después del ejercicio agudo, se enriquecen en colesterol y pierden triglicéridos. Estas HDL₃ enriquecidas en colesterol son el sustrato preferido para la lecitin:colesterol acil transferasa (LCAT), enzima que cataliza la esterificación del colesterol de superficie, proceso inicial de la transformación a HDL₂, menos aterogénicas. (Davis 1992; Frey I 1993). Por el contrario, la actividad de la lipasa hepática (LH) disminuye con el ejercicio. Como resultado se reduce el paso de HDL₂ a HDL₃, lo que aumenta la masa de HDL₂ (Thompsosn PD 1991).

Estudios transversales parecen concluir que los niveles séricos de LDL así como de su principal lipoproteína, la apoproteína B (apo B), son inferiores en individuos entrenados (Berg A 1986; Lakka TA 1992; Williams 1986). Este resultado se ha confirmado en estudios longitudinales, aunque en general y como ya ha sido indicado, sólo se obtienen pequeños cambios y tras ejercicios intensos y prolongados.(Föger B 1994; Williams PT 1989; Stubbe I 1983).

El mecanismo por el cual el ejercicio disminuye los niveles de LDL no está definido de forma completa. Aunque las reducciones en las concentraciones de LDL son mayores si el ejercicio se acompaña de pérdida de peso (Tran V 1985), el ejercicio *per se* debe

ejercer alguna influencia en el metabolismo de las LDL puesto que se ha visto que ejercicios agudos muy intensos producen reducciones de las LDL (Kantor 1987; Sady 1986; Föger 1994).

Como ya se ha indicado, la aterogenicidad de las partículas LDL no depende sólo de su concentración si no que determinadas modificaciones como: variaciones del tamaño, susceptibilidad a la oxidación y carga electronegativa comportan cambios en su poder aterogénico. La información sobre el efecto del ejercicio físico sobre estas características de las partículas LDL es escasa. Algunos estudios sugieren que el tamaño de las LDL también se modifica con el ejercicio, de tal forma que los sujetos entrenados poseen menores concentraciones plasmáticas de las partículas de LDL pequeñas y densas (Williams 1986, Lamon-Fava 1989a). En hombres hipercolesterolémicos entrenados la proporción de partículas pequeñas y densas es normal, pero está elevada en hipercolesterolémicos no activos (Baumstark 1991). Un estudio longitudinal demostró que tras la pérdida de peso inducida por el ejercicio la proporción de partículas pequeñas y densas se reducía (Williams 1989). Así mismo, después de un triathlon, el tamaño de las LDL aumentó en 7 de 40 sujetos (Lamon-Fava 1989b), concretamente aquellos con mayores reducciones en el nivel de triglicéridos, como en el estudio de Baumstark y col. (Baumstark 1991). Se han descrito cambios en la composición (aumento del colesterol libre y esterificado y de los fosfolípidos) en relación a la disminución de la adiposidad y de la insulinemia (Houmard JA 1994).

El mecanismo al que se ha atribuido el efecto del ejercicio en el tamaño y composición de las LDL estaría relacionado con los cambios que produce en la actividad de la LPL y la LH. Se sabe que la afinidad de la LPL disminuye a medida que se reduce el tamaño de las partículas, mientras que lo contrario es cierto en relación a la LH, ya que interacciona mejor con las partículas LDL más pequeñas. (Williams 1986, Zambon A

1993). Durante el ejercicio agudo la actividad de la LPL se incrementa, promoviendo el paso de VLDL a LDL *grandes*, mientras que la de la LH se reduce, disminuyendo la producción de partículas pequeñas (Kantor 1984; Savard 1987).

En cuanto a la susceptibilidad a la oxidación de las LDL el ejercicio agudo intenso provoca un incremento de la misma (Sánchez-Quesada JL 1995) que puede prevenirse con la ingesta de ácido ascórbico (Sánchez-Quesada JL 1998). Por el contrario, las partículas LDL de los atletas parecen mostrar una menor tendencia a la oxidación (Sánchez-Quesada JL 1997). Así mismo, en sujetos que siguieron un programa de ejercicio junto con una dieta pobre en grasas se redujo la susceptibilidad a la oxidación de las LDL (Parks EJ 1998).

El efecto del ejercicio físico agudo en la proporción de LDL electronegativa (LDL(-)) ha sido estudiado por nuestro grupo, observando que provoca un incremento (Sánchez-Quesada JL 1995) que puede evitarse con la toma de suplementos orales de ácido ascórbico (Sánchez-Quesada JL 1998). No se han publicado estudios longitudinales sobre el efecto del entrenamiento en el porcentaje de LDL(-). En un grupo de atletas no se observó diferencias con respecto a un grupo control sedentario (Sánchez-Quesada JL 1997). Hasta la fecha no hay datos publicados sobre el efecto del entrenamiento en las modificaciones de las LDL en pacientes con diabetes.

1.4.3.2. Ejercicio físico y Lipoproteína (a)

Los estudios que intentan responder a la pregunta de si el ejercicio influye en los niveles plasmáticos de Lp(a) pueden agruparse en 4 grupos:

1. Efecto agudo del ejercicio

La mediana de los niveles séricos de Lp(a) permanece sin cambios después de una carrera en cinta o tras bicicleta ergométrica según los siguientes estudios:

a) En un grupo de 8 corredores adultos los niveles de Lp(a) no se modificaron después de 2 horas de carrera en cinta, como tampoco se modificaron tras 1 hora en jóvenes no entrenados, ambos grupos al 80% de la FC_{max} (Hubinger LM 1977). En este mismo estudio un grupo de 6 hombres y mujeres corrieron cuesta abajo (-10%) durante 3 intervalos de tiempo diferentes. En los 7 días de seguimiento después de la prueba no hubo cambios en los niveles de Lp(a).

b) Tras una sesión de bicicleta ergométrica de 20 minutos de duración en 10 mujeres y hombres desentrenados no se observaron cambios (Gruden G 1996).

c) Tampoco se modificaron los niveles de Lp(a) inmediatamente después de una carrera en cinta a dos intensidades (50 y 80% de la VO_{2max}) en 12 hombres activos (Durstine JL 1996).

2. Estudios epidemiológicos

Son pocos los estudios poblacionales que valoran si el entrenamiento o los hábitos de ejercicio están estadísticamente relacionados con los niveles de Lp(a).

Un estudio que incluyó 200 adultos gemelos no encontró relación entre las concentraciones de Lp(a) y la actividad física estimada como el gasto energético semanal (Lamon-Fava S 1991). Un estudio transversal sobre 1600 adultos en Irlanda del Norte tampoco encontró asociación entre los niveles de Lp(a) ajustados por edad y la actividad física, estimada usando una entrevista detallada sobre las actividades física pasadas y presentes (MacAuley D 1996). Sin embargo, un estudio prospectivo multicéntrico que incluyó a 2500 niños y jóvenes en Finlandia demostró una correlación inversa entre los niveles de Lp(a) y la actividad física, determinada por un cuestionario. Los sujetos por encima del percentil 95 de actividad física mostraron unos niveles de Lp(a) un 45% más bajos en comparación con los sujetos por debajo del percentil 5. Así mismo, la proporción de individuos con Lp(a) >25 mg/dl observados en los subgrupos

que se obtuvieron a partir de los percentiles 5, 35, 65 y 95 de actividad física fueron 16%, 13%, 11%, 13% y 4%, demostrando una diferencia significativa entre los grupos con mayor y menor actividad (Taimela S 1994).

3. Estudios transversales de comparación de pequeños grupos de sujetos activos con sujetos sedentarios.

En la mayoría de estudios no se demuestra que exista una relación entre el grado de actividad física y las concentraciones de Lp(a). En un estudio que incluyó 100 hombres y 50 mujeres con diferentes grados de actividad física, no se demostró una relación significativa entre grado de entrenamiento y niveles de Lp(a) (Israel RG 1994). De igual modo, las concentraciones medianas, los intervalos y la distribución de los niveles de Lp(a) fueron similares en 57 corredores comparados con 62 controles sedentarios de similar edad (Hubinger L 1995). Tampoco se encontraron diferencias entre 15 sujetos sedentarios, 16 corredores aficionados y 15 atletas profesionales en los niveles medios de Lp(a) ni éstos se relacionaron con la $VO_2 \text{ max}$ (Szymanski LM 1996). Resultados similares se obtuvieron en un estudio que compara atletas de diferentes especialidades y sujetos sedentarios sin obtener diferencias (Halle M 1996), así como en un estudio con individuos de raza negra (Oyelola OO 1993) y en otro con niñas y adolescentes canadienses (Suter E 1993). Por el contrario, en un estudio que incluyó 54 hombres con sobrepeso de entre 23 y 62 años se observó una relación inversa entre concentraciones plasmáticas de Lp(a) y actividad física recogida en cuestionarios (Duell PB 1994).

Finalmente, dos estudios que incluyen atletas sugieren que el entrenamiento de larga duración y alta intensidad durante años puede incrementar los niveles de Lp(a). El primero de ellos estudió atletas mexicanos (Cardoso GC 1994) y encontró que los corredores tenían una concentración mediana doble de Lp(a) que el grupo control

sedentario. El segundo incluyó culturistas, algunos de los cuales seguían tratamiento con anabolizantes y mostraban niveles superiores de Lp(a) (Cohen LI 1996).

4. Estudios de intervención.

En la Tabla 2 se describen los estudios de intervención publicados hasta la fecha. El primero publicado concluyó que, después de unos días de ejercicio muy intenso, las concentraciones medias de Lp(a) descienden un 22%, reduciéndose en 12 de los 16 participantes (Hubinger LE 1995), pero sin cambios en la Lp(a) mediana (Hellsten G 1989). En general, los niveles de Lp(a) no parecen estar influidos por la actividad regular de moderada intensidad (Hubinger LM 1996; Seip RL 1993; Lobo RA 1992; Holme I 1996) aunque la duración del programa de ejercicio sea larga (Haskell WL 1994). Por el contrario, 3 estudios recientes sugieren que los niveles de Lp(a) pueden aumentar después de un entrenamiento a una intensidad en general superior a la recomendada en los programas de salud (Holme I 1996; Ponjee GA 1995).

En el Oslo Diet and Exercise Study (ODES) en el subgrupo de los que practicaron ejercicio y siguieron dieta, aumentó el nivel de Lp(a) (+ 2,4 mg/dl), pero no en el subgrupo que siguió el programa de ejercicio sin cambios en la dieta (Holme I 1996). Además, el valor final de Lp(a) siguió dentro de la normalidad.

En el estudio de Ponjee y col. el programa de ejercicio duró 9 meses y la intensidad fue progresando de manera que en la semana 24 los participantes completaron 15 km de carrera y en la semana treinta y seis, 21 km. El incremento de los niveles de Lp(a) fue progresivo aunque moderado. Sin embargo en 7 individuos los niveles finales estuvieron por encima de la normalidad. En los pocos estudios sobre el efecto del ejercicio físico en las concentraciones de Lp(a) publicados que incluyeron pacientes con diabetes tipo 1, los resultados son discordantes (Hellsten G 1989; Austin A 1997; Lehman R 1997).

Referencia	Participantes	Programa de ejercicio	Resultados
Hubinger 1995 Hellsten 1989	16 esquiadores	8 días; esquí de fondo. 12-25 km/d	↓ 22% Lp(a) media pero no mediana.
Hubinger 1996	17 casos y 11 controles	12 semanas; 3 días/sem; 30' andar o correr; 60-80% FC _{max} calculada por edad	No cambios
Seip 1993	28 hombres y 29 mujeres; obesos; > 60 años	9-12 mses, 3-5 días/sem; 45-60'; andar, correr o bicicleta; 60-80% FC _{max} calculada por edad	No cambios
Lobo 1992	34 mujeres post-menopáusicas	6 mses, 3-4 días/sem; 30'; andar, bicicleta; 70-80% FC _{max} calculada por edad	No cambios
Haskell 1994	259 hombres y 41 mujeres con coronariopatía	4 años, ejercicio moderado dentro de un programa de intervención global	No cambios
Holme 1996	219 hombres y mujeres con algún factor de riesgo	1 año; 3 días/semana; 1 hora, aeróbico, correr, andar	↑ 2,4 mg/dl en el grupo de ejercicio con o sin dieta
Ponjee 1995	21 hombres, 15 mujeres	9 meses de ejercicio intenso hasta carrera de 21 km	↑ de 3,2 a 6,0 en hombres y de 6,5 a 10,8 mg/dl en mujeres

Tabla 2. Estudios de intervención sobre el efecto del ejercicio físico en las concentraciones de Lipoproteína (a)

1.4.3.3. Ejercicio físico y resistencia insulínica

En situación posprandial, la mayor captación de glucosa corre a cargo del músculo esquelético, la cual será utilizada principalmente en la síntesis de glucógeno. El ejercicio físico provoca un aumento de la captación y utilización muscular de glucosa. Después de una sesión de ejercicio la sensibilidad a la insulina en el músculo puede permanecer aumentada hasta 48 horas (Heath GW 1983). Este efecto está en relación con una mayor actividad de la glucógeno sintetasa y con un aumento de los receptores que son traslocados a la superficie celular en respuesta a la insulina (Marin P 1994). No es bien conocida la señal que provoca el aumento en la sensibilidad a la insulina, pero debe pasar por la depleción de glucógeno. Por esta razón, el ejercicio de intensidad inferior al 50% de la VO_{2max} , que provoca poco consumo de glucógeno, no se asocia con un incremento de la sensibilidad a la insulina, aún cuando éste sea prolongado (Schneider SH 1984). Por el contrario, no queda claro que el entrenamiento tenga un efecto en la sensibilidad a la insulina, añadido al provocado por los cambios en la composición corporal. En el estudio de Schneider y col. el incremento en la sensibilidad

a la insulina volvía a los niveles basales tras 72 horas de vida sedentaria. Parece ser que las sesiones de ejercicio, de forma individual, explicarían en su mayor parte el incremento de la sensibilidad a la insulina que se deriva de los programas de ejercicio.

1.4.3.4. Ejercicio físico y obesidad central

La obesidad supone, no sólo un riesgo independiente de enfermedad coronaria, si no una amplificación del efecto de otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular como la hipertensión arterial, la dislipemia y la resistencia insulínica (Hubert HB 1983). La actividad física, especialmente el entrenamiento de suficiente intensidad, duración y frecuencia, tiene un efecto favorable en la pérdida de peso, de forma particular en la distribución de la masa grasa corporal. Sin embargo, datos de los estudios que han comparado dieta, ejercicio o la combinación de ambos, sugieren que la dieta es más eficaz que el ejercicio en conseguir reducciones sustanciales de peso. El ejercicio físico rara vez consigue pérdidas de peso significativas pero es esencial en el mantenimiento prolongado de la reducción ponderal.

La obesidad central es un componente básico del llamado síndrome metabólico de insulínresistencia o síndrome X. Los pacientes con obesidad intraabdominal tienen aumentado el aporte de ácidos grasos libres al hígado, lo que estimula la gluconeogénesis y finalmente la producción hepática de partículas ricas en triglicéridos (Bolinder J 1983). La asociación de la práctica de ejercicio a la dieta hipocalórica provoca una reducción desproporcionada de grasa abdominal (Schwartz RS 1991) y, por tanto, mejora la sensibilidad a la insulina. La pérdida ponderal y en especial la disminución de la obesidad central reduce el riesgo de enfermedad coronaria de forma independiente del efecto de los factores de riesgo asociados (Williamson DF 1993; Wing RR 1992).

1.4.3.5. Ejercicio físico e hipertensión arterial

La relación entre hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular es independiente, continua y consistente. El efecto del ejercicio físico, en particular del entrenamiento, ha sido estudiado mediante estudios epidemiológicos y estudios de intervención.

1. Estudios epidemiológicos.

Ya desde hace años se ha observado que los individuos activos tienen niveles de presión arterial inferiores a las de los menos activos (Miall W 1958). Gillum y col. observaron una menor incidencia de hipertensión arterial a los 32 años de seguimiento en los sujetos con menor frecuencia cardíaca en reposo, utilizando ésta como medida del grado de entrenamiento (Gillum RF 1981). Darga y col. compararon 1269 miembros de la American Medical Joggers Association con no-corredores. Estos últimos requirieron 5 veces más medicación antihipertensiva (Darga LL 1990). Los investigadores del Treatment of Hypertension Study demostraron que cambiar los hábitos de vida, incluyendo pérdida de peso y aumento de la actividad física, contribuía de forma significativa al control de la presión arterial. Todo ello sugiere que la práctica regular de ejercicio podría ser un factor beneficioso en el tratamiento de la hipertensión esencial.

2. Estudios de intervención.

De los estudios de intervención se deduce que la práctica regular de ejercicio puede reducir la presión arterial sistólica entre 8-10 mmHg y la presión arterial diastólica entre 5-8 mmHg, tanto en hombres como en mujeres (Kokkinos PF 1995; Martin JE 1990; Rogers MW 1996). En la mayoría de estudios la presión arterial fue registrada de manera convencional. Sin embargo, en aquellos en los que se valoró mediante registro ambulatorio de 24 horas los hallazgos fueron diferentes: o bien no demostraron efecto significativo del ejercicio (Seals DR 1997) o bien sólo sobre la presión sistólica diurna (Seals DR 1991). Por otro lado, la condición física parece importante en la respuesta

hipertensiva a cada sesión de ejercicio. Así, el entrenamiento atenuaría las excesivas elevaciones de la presión que se producen durante el ejercicio (Kokkinos PF 1997).

Los mecanismos por los que el entrenamiento incide sobre la presión arterial no son conocidos, pero parece que actuaría de forma independiente de las variaciones de peso o la composición corporal. Se han propuesto entre otros la disminución de las resistencias periféricas y la atenuación de la actividad simpática.

En la actualidad no existen publicaciones que valoren el significado clínico de la disminución de la presión arterial asociada a la práctica regular de ejercicio. Sin embargo sí se ha podido demostrar el efecto beneficioso del ejercicio en el control de la presión arterial en el sujeto hipertenso, lo que se traduce en una reducción del tratamiento farmacológico necesario para alcanzar los objetivos de control y en un efecto beneficioso en la regresión parcial de la hipertrofia ventricular izquierda (Levy D 1990).

1.4.3.6. Ejercicio físico y función endotelial

Existen dos tipos de fuerzas que actúan en los vasos sanguíneos: la pulsatilidad, determinada por la presión arterial que actúa perpendicular a los vasos, y las fuerzas de cizallamiento (*shear-stress*), provocado por el flujo vascular actuando de forma paralela a los vasos. El ejercicio físico provoca un aumento en el flujo sanguíneo que aumenta las *fuerzas de cizallamiento (shear stress)*, dando lugar a una vasodilatación que es la respuesta normal de las arterias al incremento de flujo. Esta vasodilatación requiere un endotelio intacto y está mediada principalmente por la liberación endotelial de NO (Niebauer J 1996). Se ha postulado que el *shear stress* que se produce por el ejercicio agudo y crónico resultaría en una mejora de la función endotelial vasomotora y que podría frenar la aterogénesis. Los vasos con grandes áreas de *shear stress* suelen estar

libres de lesiones arterioscleróticas mientras que las zonas de bajo *shear stress* tienen mayor tendencia a la arteriosclerosis (Zarins CK 1983).

Diversos estudios experimentales sugieren que el ejercicio crónico condiciona una mejoría de la respuesta a la hiperemia o bien a los agonistas del NO (Sessa WC 1994; Muller JM 1994). El que esta mejora de la respuesta sea dependiente del efecto sobre la función del endotelio se deduce de que esta mayor respuesta vasodilatadora se anula con la adición de antagonistas del NO y además no se observan diferencias en la respuesta al nitropusiato, una fuente exógena de NO que no depende del endotelio.

Utilizando la técnica de medir la respuesta vasodilatadora a la hiperemia post-oclusiva en el brazo, Clarkson y col. (Clarkson P 1996b) demostraron que el ejercicio mejora la vasodilatación dependiente de flujo en sujetos con y sin factores de riesgo vascular, y que esta mejora no se relacionaba con el perfil lipídico.

1.4.3.7 Efecto del ejercicio físico en la trombosis y la fibrinólisis

1. Fibrinógeno

Efecto del ejercicio agudo

Los efectos agudos del ejercicio sobre las concentraciones de fibrinógeno fueron investigados por Montgomery y col. (Montgomery HE 1996) en 156 hombres, en los días siguientes a dos días de entrenamiento militar muy intenso. En el día 1 los niveles de fibrinógeno aumentaron un 27%, llegando hasta un 37% en el día 3. Sin embargo fueron descendiendo hasta ser un 12% inferiores a los iniciales en el día 5.

Efecto del entrenamiento

Sólo se ha publicado un trabajo prospectivo, controlado y randomizado sobre el efecto del ejercicio aeróbico en los niveles de fibrinógeno, demostrando un descenso del 13%, en los controles realizados a 3 y 6 meses, en el subgrupo que practicó ejercicio aeróbico 3 veces a la semana (Wosornu D 1992). En otros dos estudios, aunque éstos con escaso

número de sujetos y no controlados, la disminución del fibrinógeno con el entrenamiento fue similar (13 y 15 %) (Stratton JR 1991; Ernst E 1993).

Otras evidencias provienen de estudios epidemiológicos transversales (Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC); Caerphilly Prospective Heart Disease Study; Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study; y otros) que muestran una relación inversa entre los niveles plasmáticos de fibrinógeno y la actividad física recogida por encuesta a los participantes (Folsom AR 1991; Elwood PC 1993; Connelly JB 1992; Rankinen T 1993).

2. Factor VII

El efecto del ejercicio en la actividad del factor VII ha sido estudiado en dos importantes estudios epidemiológicos, sin que se haya demostrado una asociación significativa entre el nivel de ejercicio físico y el factor VII (Folsom AR 1991; Connelly JB 1992).

3. Factor VIII

Efecto del ejercicio agudo

Varios estudios indican que el ejercicio agudo de cierta intensidad provoca una activación de la coagulación con un aumento de la actividad del factor VIII. No se sabe si este efecto se produce por medio de la liberación a la circulación de VIII / factor von Willebrand o bien a través de la activación del ya circulante (Lin X 1999; Andrew M 1986). El ejercicio muy intenso provoca una liberación aguda de vWF que parece ser mediada por adrenalina, un conocido estimulante de su secreción, puesto que se bloquea con la administración concomitante de antagonistas b-adrenérgicos (Brozovic M 1977).

Efecto del entrenamiento

Los niveles basales del factor VIII no varían con el entrenamiento (Van den Burg PJM; Ponjee GAE 1993). Por el contrario, en pacientes que habían sufrido un infarto de

miocardio el entrenamiento durante 4 semanas disminuyó los niveles de factor VIII (Suzuki T 1992).

4. Actividad fibrinolítica

Efecto del ejercicio agudo

En general se acepta que el ejercicio agudo provoca una activación de la fibrinólisis como consecuencia de la liberación endotelial de t-PA (El-Sayed MS 1996), siendo máxima a una intensidad de entre el 70 y el 90% de la frecuencia cardíaca máxima. (Andrew MC 1986) Esta hiperfibrinólisis es transitoria, siendo la mayor duración demostrada de 24 horas después de una maratón (Prisco D 1998).

Szymanski y col. (Szymanski LM 1994a) compararon la respuesta fibrinolítica a una sesión de ejercicio al 50% de la $VO_{2\max}$ en 12 hombres activos y 14 sedentarios de edad comparable. La actividad t-PA aumentó con el ejercicio en ambos grupos, pero de forma más intensa en el grupo previamente más activo. En el estudio de Rydzewski y col. se demostró el incremento en los niveles de t-PA post-ejercicio agudo en los controles sanos, pero no en los pacientes con enfermedad coronaria (Rydzewski A 1990).

Varios estudios han demostrado que los niveles de PAI-1 descienden después de una sesión de ejercicio (Rankinen T 1995; Szymanski LM 1994b) aunque en otros no se ha confirmado (Szymanski LM 1994c; Vind J 1993; Prisco D 1998).

Efecto del entrenamiento

Los estudios sobre el efecto del entrenamiento en los parámetros implicados en la fibrinólisis han obtenido resultados poco consistentes. En algunos se han encontrado niveles más elevados de t-PA antígeno y actividad en individuos inactivos en comparación con sujetos activos (De Paz JA 1992; Szymanski LM 1994a). Seis meses de ejercicio en 10 jóvenes y 13 sujetos de mayor edad, provocó un aumento del t-PA del

39% y un descenso de la actividad PAI-1 del 58% en el grupo más añoso. Sin embargo, no se observaron cambios significativos de estas variables en los sujetos más jóvenes (Stratton JR 1991). Esta diferencia sugeriría la importancia de la edad en el efecto del ejercicio en la fibrinólisis, aunque en un estudio posterior el entrenamiento disminuyó los niveles de PAI-1 en individuos jóvenes (Van den Burg PJM 1997). En pacientes con isquemia miocárdica los niveles de PAI-1 descienden tras programa de rehabilitación en muchos estudios (Suzuki T 1992; Páramo JA 1998) pero no en todos (Estelles A 1989). En este último estudio los niveles de PAI-1 aumentaron en el grupo control después del programa de ejercicio.

1.4.4. Ejercicio físico y diabetes mellitus

1.4.4.1. Ejercicio físico y diabetes mellitus tipo 1

El ejercicio físico en pacientes con diabetes tipo 1 no ha demostrado ser tan beneficioso para el control glucémico como en pacientes con diabetes tipo 2. En general se ha demostrado un ligero descenso en los requerimientos de insulina pero no una mejora en el control glucémico.

Peterson y col. (Peterson CM 1979) estudiaron 10 pacientes que realizaron ejercicio durante 8 meses y observaron un descenso mantenido de la HbA1c. Sin embargo, Schneider y col. (Schneider SH 1992), aunque obtuvieron una mejora inicial del control glucémico en un grupo de 25 pacientes con diabetes tipo 1 que siguieron un programa de ejercicio durante 3 meses, observaron un retorno de nuevo a los niveles iniciales de HbA1c aunque la adherencia al programa se mantuvo durante todo el estudio. Se ha considerado que el aumento en la ingesta y la mayor frecuencia de presentación de hipoglucemias podría justificar en parte la ausencia de resultados más claros en cuanto al beneficio en términos de control glucémico de estos pacientes.

1.4.4.2. Ejercicio físico y diabetes mellitus tipo 2

El ejercicio físico se ha considerado parte del tratamiento de la diabetes, especialmente de la diabetes tipo 2, siendo el ejercicio aeróbico el más adecuado (American Diabetes Association 2001). Esta recomendación surgió inicialmente del estudio del efecto del ejercicio agudo en el metabolismo de la glucosa y en el perfil lipídico en sujetos no diabéticos. Además de los ya mencionados efectos positivos en los diferentes factores de riesgo cardiovascular, el ejercicio físico puede mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2. Este efecto beneficioso viene mediado en gran medida por el aumento de sensibilidad a la insulina. El músculo esquelético es un determinante fundamental de la sensibilidad a la insulina. Se ha comprobado que el entrenamiento mejora la sensibilidad a la insulina en personas no diabéticas (Rogers MA 1990; Kahn SE 1990), en obesos no diabéticos (DeFronzo RA 1987), en pacientes con diabetes tipo 1 (Pedersen O 1980) y tipo 2 (Koivisto VA 1986). La mejora de la sensibilidad a la insulina se considera proporcional al incremento de la forma física medida por la VO_2 max .

En la década de los 80 se publicaron varios estudios sobre el efecto del ejercicio en la sensibilidad a la insulina y el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2. La mayoría estudiaron grupos pequeños e incluyeron sólo hombres, en general muy seleccionados (Reitman J 1984; Trovati M 1984; Lampman RM 1987). Por otro lado, el efecto de la mejora de la sensibilidad a la insulina dejaría de ser apreciable pasados 3-5 días desde la última sesión de ejercicio (Burstein R 1985; King DS 1988), y se recuperaría después de una nueva sesión. Por tanto, los cambios producidos en la sensibilidad a la insulina no estarían asociados directamente a cambios en la VO_2 max , que en este corto periodo no se modifica, sino que reflejarían tanto el efecto del entrenamiento como el efecto de la última sesión de ejercicio.

En cuanto al control glucémico sólo en ciertos subgrupos se observaría realmente un mejora derivada del entrenamiento. Éstos incluirían pacientes menores de 55 años, tratados sólo con dieta y que parten de un grado aceptable de control (Barnard RJ 1994; Rönnemaa T 1986). La adición de dieta hipocalórica sería más eficaz en la mejora del control glucémico. En la década de los 90 se publicaron nuevos estudios que pretendían valorar el efecto de la realización de un programa de ejercicio en pacientes con diabetes tipo 2 (Tabla 3).

Referencia	N (ejercicio /control)	Edad	Características	Duración	Glc	Hb A1c	Lípidos	TA	Peso	Comentarios
Barnard RJ 1994	652/0	19-83	Caminar	3 sem	↓	-	↓ Col, LDL, TG	↓	↓	+ Dieta hipocalórica
Heath GW 1991	30/56	42±10	Aeróbico 2-3 veces/sem	1 año	↓	-	-	-	↓	Poblacional
Schneider SH 1992	111/0	55±1	Aeróbico 65-75% FCmax; 4 veces/sem; 40-60 min	3 meses	↓	↓	↓TG	↓	↓	
Vanninen E 1992	38/40	40-64	Aeróbico 70% VO ₂ max ; 3-4 veces/sem; 30-60min/d	1 año	↓ (m)	↓ (m)	↓TG, Col ↑HDL	-	↓	+ dieta
Lehmann R 1995	16/13	42-79	Aeróbico 50-70% FCmax; 3-4 veces/semana; 30-90 min/d	3 meses	-	=	↓Col ↑HDL	↓	-	Supervisado + en casa
Dunstan DW 1997	11/12	30-65	Aeróbico 55-65% VO ₂ max ; 3 sem; 30-40 min/d	8 sem	=	=	↓ TG	-	↓	+ ingesta pescado
Ligtenberg PC 1997	25/26	55-75	Aeróbico 60-80% VO ₂ max ; 3 veces/sem; 60 min/d	26 sem	=	=	=	-	=	12 sem supervisado + 14 sem en casa
Mourier A 1997	10/11	45	Aeróbico 75% VO ₂ max ; 45 min; 2 veces/sem; 1/sem 85% / 50% VO ₂ max alternando	8 sem	=	↓	-	-	=	SI ↑ (46%) Grasa visceral ↓ 48%
Eriksson 1997	8/0	55±9	circuito de resistencia 2 veces/sem; intensidad moderada	3 meses	=	↓	=	=	=	Correlación negativa HbA1c y masa muscular (RMN)
Honkola 1997	18/20	40-70	circuito de resistencia 2 veces/sem; intensidad moderada	5 meses	=	↓	↓Col ↓TG ↓LDL	=	=	Entrenamiento progresivo individualizado

Tabla 3. Principales estudios sobre el efecto del ejercicio físico en pacientes con diabetes tipo 2 (1990-1999). m = mujeres; Glc = glucosa plasmática.

Ligtenberg y col. (Ligtenberg PC 1997) llevaron a cabo un estudio controlado, randomizado en un grupo de 58 pacientes con diabetes tipo 2 (51 lo completaron), que consistió en 12 semanas de ejercicio supervisado seguidas de 14 semanas de ejercicio en casa no supervisado. Aunque los pacientes mejoraron de forma significativa la VO₂ max, no hubo diferencias en cuanto a la sensibilidad a la insulina ni al control glucémico. Sin

embargo, Mourier y col. (Mourier A 1997) sí observaron cambios beneficiosos. Estudiaron un grupo de 24 pacientes con diabetes tipo 2, de los que completaron el estudio 21, con una edad media de 45 años que participaron en un programa de ejercicio de 8 semanas de duración. El entrenamiento consistió en dos tipos de ejercicio de diferente intensidad: 45 minutos de ejercicio al 75% de la $VO_{2\text{ max}}$ 2 veces por semana y una sesión semanal de 25 minutos de duración ejercicio que alternaba 5 minutos de 85% de la $VO_{2\text{ max}}$ de intensidad y 3 minutos al 50%. Observaron una reducción significativa del 48% en la gras visceral abdominal, un incremento del área muscular del muslo del 23%, un descenso de la HbA1c ($8,5\pm 0,6 \rightarrow 6,2\pm 0,2\%$) y una mejora en la sensibilidad a la insulina.

Lehmann y col. (Lehmann R 1995), además de obtener cambios positivos en el perfil lipídico, presión arterial y distribución de la grasa, demostraron que, aunque el control glucémico no mejoró en el grupo que practicó regularmente ejercicio, no empeoró como sí ocurrió en el grupo control, sugiriendo que el ejercicio protegería frente al deterioro del control glucémico.

En comparación al ejercicio aeróbico el ejercicio de resistencia ha sido mucho menos estudiado. los pocos estudios publicados parecen obtener efectos beneficiosos en cuanto al control glucémico y al perfil lipídico (Eriksson J 1997; Honkola A 1997).

2. Justificación – Hipótesis

Las manifestaciones clínicas de la arteriosclerosis constituyen la principal causa de morbi-mortalidad tanto en la diabetes mellitus tipo 1 como en la tipo 2, por tanto, la prevención y tratamiento de estos procesos es sin duda uno de los retos más importantes en la atención de los pacientes con diabetes.

Los factores de riesgo cardiovascular clásicos suelen estar incrementados en los pacientes con diabetes, especialmente en la diabetes tipo 2 y, aunque explican parte del aumento del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, no lo justifican en su totalidad. Este hecho no es sorprendente si tenemos en cuenta que la arteriosclerosis es un fenómeno complejo con múltiples etiologías y mecanismos responsables. El número de potenciales factores de riesgo es muy numeroso y crece rápidamente, aunque las alteraciones lipídicas y la disfunción endotelial parecen tener un papel muy relevante en cuanto al riesgo cardiovascular asociado a la diabetes.

Alteraciones lipídicas

Además de las alteraciones lipídicas cuantitativas que se consideran parámetros clásicos de riesgo cardiovascular (HDL, LDL, triglicéridos), existen otros factores cuantitativos (Lp(a)) y, especialmente, cualitativos (prevalencia de formas pequeñas y densas de las LDL así como las alteraciones en su susceptibilidad a la oxidación, y el aumento en el porcentaje de LDL(-)) que parecen tener una enorme relevancia en el desarrollo precoz de arteriosclerosis en los sujetos con diabetes. El efecto del control glucémico sobre estos parámetros ya ha sido estudiado con anterioridad por nuestro grupo así como por otros autores. Sin embargo, son muy escasos los datos acerca del efecto de la práctica regular de ejercicio físico en estos parámetros.

Lesión endotelial

La lesión del endotelio constituye un proceso precoz y fundamental tanto de la afectación microangiopática como macroangiopática en la diabetes. En los últimos años se ha despertado un interés creciente por el estudio de diversas proteínas de síntesis principalmente endotelial, cuyos niveles circulantes se consideran marcadores de lesión del endotelio y que están implicados en los fenómenos de trombosis y fibrinólisis. Entre los más comunmente estudiados se incluyen los siguientes: Inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), activador tisular del plasminógeno (t-PA), factor von Willebrand (vWF), *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) y trombomodulina (TM). Se ha demostrado, a partir de los resultados de diversos estudios epidemiológicos, que las concentraciones elevadas de algunas de estas proteínas son factores predictores de presentación o progresión de enfermedad cardiovascular y se han descrito niveles incrementados de todas ellas en los pacientes con diabetes que presentan complicaciones. El poder disponer de un método relativamente simple de valoración de la presencia de lesión endotelial, en contraposición a la complejidad del estudio de la función endotelial (respuesta a estímulos vasodilatadores en determinados territorios arteriales), hace que se haya incorporado la medida de estos marcadores a los principales estudios, tanto epidemiológicos como de intervención, sobre factores de riesgo cardiovascular que se han publicado en los últimos años.

Las principales hipótesis que intentan explicar los mecanismos por los cuales la diabetes provoca lesión en el endotelio vascular tienen en común la acción de la hiperglucemia como principal factor causal.

El control glucémico y la práctica de ejercicio físico son dos elementos fundamentales en el tratamiento de los pacientes con diabetes. Se considera el grado de control glucémico como el principal factor de riesgo para el desarrollo de microangiopáticas, y,

aunque está por demostrar que mejora del control modifica la incidencia o progresión de las manifestaciones clínicas de la arteriosclerosis, la mayoría de los estudios realizados encuentran una relación entre la glucemia y la macroangiopatía. La práctica de ejercicio físico es un factor del desarrollo de arteriosclerosis en la población general. Sin embargo, son muy escasos o incluso inexistentes los datos sobre el efecto de estos dos integrantes del tratamiento de la diabetes, el ejercicio físico y el control glucémico, en los niveles de estos marcadores plasmáticos de lesión endotelial.

Hipótesis:

- 1. A consecuencia de la lesión endotelial producida por la hiperglucemia, los niveles plasmáticos de los marcadores de lesión del endotelio (TFPI, TM, vWF, t-PA, PAI-1) están elevados en los pacientes con diabetes tipo 1 en situación de mal control glucémico aún en ausencia de complicaciones. Como consecuencia, la optimización del control glucémico normalizará los niveles de estos marcadores de daño endotelial.*
- 2. La práctica regular de ejercicio físico mejora las alteraciones lipídicas cuantitativas y cualitativas que presentan los pacientes con diabetes por medio de su efecto sobre el metabolismo lipoprotéico. Así mismo, la acción beneficiosa del ejercicio físico sobre la función endotelial resultará en una disminución de las concentraciones plasmáticas de los marcadores de lesión del endotelio.*

3. Objetivos

General:

Evaluar los efectos del control glucémico y del ejercicio físico sobre los marcadores de lesión endotelial y los efectos del ejercicio físico sobre las alteraciones lipídicas en los pacientes con diabetes mellitus.

Específicos:

1. Valorar las alteraciones en las concentraciones plasmáticas de los marcadores de lesión endotelial implicados en la trombosis y la fibrinólisis (TFPI, TM, vWF, t-PA, PAI-1) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en situación de mal control glucémico así como el efecto de la optimización del mismo sobre estos parámetros.

Para ello seleccionamos 14 pacientes con diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico o de corta evolución y ausencia de complicaciones. Todos fueron estudiados en situación de mal control glucémico y después de optimizarlo y los resultados se compararon con los de 12 controles sanos escogidos uno a uno en base a la edad, sexo e índice de masa corporal de acuerdo a las características de cada uno de los pacientes.

2. Evaluar el efecto de la práctica regular de ejercicio físico programado en pacientes con diabetes tipo 1 y en pacientes con diabetes tipo 2 no entrenados, con control glucémico aceptable y sin complicaciones crónicas en:

- 2.1. Los factores de riesgo cardiovascular clásicos: presión arterial y perfil lipídico

- 2.2. Las concentraciones de Lp(a) así como en las modificaciones de las partículas LDL (tamaño y fenotipo, susceptibilidad a la oxidación y el porcentaje de LDL(-)).

- 2.3. Los marcadores de lesión endotelial implicados en la trombosis y la fibrinólisis (TFPI, TM, vWF, t-PA, PAI-1)

Para conseguir estos objetivos estudiamos 14 pacientes con diabetes tipo 1 y 13 pacientes con diabetes tipo 2 con control glucémico aceptable y estable, antes y después de realizar un programa de ejercicio físico durante un periodo de tres meses.

4. Publicaciones

1. *Effect of physical exercise on lipoprotein(a) and low-density lipoprotein modifications in type 1 and type 2 diabetic patients.*

Mercedes Rigla, José L. Sánchez-Quesada, Jordi Ordóñez-LLanos, Teresa Prat, Assumpta Caixàs, Oscar Jorba, Josep R. Serra, Alberto de Leiva and Antonio Pérez.
Metabolism 2000; 49: 640-647

2. *Normalisation of tissue factor pathway inhibitor activity after glycaemic control optimisation in type 1 diabetic patients.*

Mercedes Rigla, José Mateo, Jordi Fontcuberta, Juan Carlos Souto, Alberto de Leiva, Antonio Pérez.
Thrombosis and Haemostasis 2000; Vol 84: 223-227

3. *Physical training decreases plasma thrombomodulin in Type I and Type II diabetic patients.*

M. Rigla, J. Fontcuberta, J. Mateo, A. Caixàs, J.M. Pou, A. de Leiva, A. Pérez.
Diabetologia 2001; 44: 693-699

5. Discusión conjunta

Tal y como ya se comentó, la optimización del control glucémico y la práctica regular de ejercicio físico son dos de los componentes fundamentales del tratamiento de la diabetes mellitus, especialmente gracias a sus efectos sobre la prevención de las complicaciones micro y macroangiopáticas. Los beneficios de la optimización del control glucémico sobre el desarrollo de las complicaciones microangiopáticas está ampliamente demostrado, tanto en los pacientes tipo 1 (The DCCT Research Group 1993) como en los pacientes con diabetes tipo 2 (UK Prospective Diabetes Study Group 1998). Sin embargo, la clara relación ente la hiperglucemia y el riesgo cardiovascular observada en los estudios epidemiológicos no se ha confirmado de forma inequívoca y tampoco se conocen suficientemente los mecanismos potenciales a través de los cuales la hiperglucemia y su control inciden en el riesgo cardiovascular.

La importancia del ejercicio físico en el tratamiento de la diabetes no se fundamenta en los efectos sobre el control glucémico (mejora en la diabetes tipo 2 pero no en la diabetes tipo 1), si no en sus efectos beneficiosos sobre la salud en general y, especialmente, por la protección del desarrollo de procesos cardiovasculares observados en la población general y en la población con diabetes. A pesar de que estos efectos beneficiosos han sido demostrados claramente, los mecanismos a través de los que se obtienen estos beneficios distan de estar esclerecidos.

Los trabajos incluidos en esta tesis están dirigidos a investigar, en los pacientes con diabetes mellitus los efectos del control glucémico y de la práctica regular de ejercicio físico sobre diferentes parámetros que se han asociado con el riesgo cardiovascular.

5.1. Alteraciones lipoprotéicas cuantitativas y cualitativas.

Las alteraciones lipoprotéicas constituyen uno de los factores más importantes y modificables implicados en el desarrollo de la arteriosclerosis, tanto en la población diabética como no diabética. Además de la mayor prevalencia de los diferentes fenotipos clásicos de dislipemia (Steiner G 1996), existen otras alteraciones no valoradas de forma habitual (lipoproteína (a), modificaciones de las LDL) que también pueden contribuir al desarrollo de la arteriosclerosis en la población diabética. Los resultados obtenidos previamente por nuestro grupo (Chico A 1996, Caixàs A 1997, Pérez A 2000) y otros (Haffner SM 1992a, Taskinen M-R 1988, Laakso M 1990a), demuestran que la optimización del control glucémico mejora e incluso normaliza parte de estas alteraciones pero no otras. Todos los efectos de la optimización del control glucémico sobre las alteraciones lipoprotéicas son beneficiosos desde el punto de vista del riesgo cardiovascular. Sin embargo, el estudio de los efectos del control glucémico sobre las alteraciones lipoprotéicas no fue objeto de estudio en los trabajos de esta tesis y, por tanto, no insistiremos en estos aspectos. Los efectos del ejercicio físico sobre las alteraciones lipídicas en los pacientes con diabetes mellitus son más conocidos, especialmente en lo que se refiere a Lp(a) y alteraciones cualitativas y constituyó el principal objetivo de uno de los trabajos incluidos en esta tesis (Rigla M y col., Effect of physical exercise on Lipoprotein(a) and low-density lipoprotein modifications in type 1 and type 2 diabetic patients, *Metabolism*).

5.1.1 Efectos del ejercicio físico sobre las alteraciones lipoprotéicas cuantitativas y cualitativas en la diabetes mellitus.

El sedentarismo constituye un factor de riesgo independiente de muerte. Existe una relación inversa entre la actividad física y la mortalidad por cualquier causa, especialmente por enfermedad cardiovascular y cáncer (Blair N 1995). La práctica de ejercicio físico se asocia a una menor incidencia de enfermedad cardiovascular tanto en pacientes con diabetes tipo 1 (Moy CS 1993) como en tipo 2 (Koivisto VA 1986). En base a ello, diseñamos un estudio con la intención de valorar el efecto de la práctica de ejercicio físico moderado sobre parámetros antropométricos, requerimientos de insulina, presión arterial, perfil lipídico, Lp(a), composición, tamaño y susceptibilidad a la oxidación de LDL, evitando en lo posible cambios del control glucémico y del peso.

El programa de ejercicio físico duró 3 meses y se llevó a cabo en el mismo centro deportivo en todos los casos. Los pacientes acudieron al menos 3 veces a la semana y no variaron el resto de sus actividades habituales. Cada sesión se iniciaba con 10 minutos de calentamiento, 30-40 de actividad aeróbica y 10 minutos de enfriamiento. El ejercicio consistió principalmente en bicicleta o carrera en cinta o ambos, además de ejercicios que incluían movimientos repetidos de los brazos con o sin resistencia. Inicialmente la intensidad era del 60-65% de la $VO_{2\text{ max}}$ y posteriormente se fue incrementando hasta 65-75%, monitorizando las sesiones por frecuencia cardíaca.

Con el objeto de facilitar la exposición, discutiremos por separado cada uno de los principales resultados obtenidos.

Actividad física y entrenamiento

Después de 3 meses de ejercicio programado mejoró el consumo máximo de oxígeno (VO_2 max) así como el pulso de oxígeno en el grupo total, a expensas sobre todo de los pacientes con diabetes tipo 1. El ejercicio agudo produce cambios inmediatos a nivel cardiovascular, metabólico, neural y hormonal para asegurar la distribución adecuada de los recursos energéticos. Estos cambios son temporales. La respuesta al ejercicio que se practica de forma regular parece ser más duradera y produce una adaptación fisiológica y metabólica que mejora la eficiencia de la respuesta a una sesión de ejercicio, es decir, la condición física. Por ejemplo, el entrenamiento se traduce en una distribución más eficaz del oxígeno y los sustratos metabólicos al músculo. Sin embargo, los efectos metabólicos del entrenamiento tienen una duración limitada que se ha calculado entre 3 y 10 días (Schneider SH 1984; Burstein R 1985).

Probablemente la intensidad moderada del ejercicio y la duración del programa, relativamente corta, fueron responsables de las limitadas mejoras obtenidas en los parámetros que reflejan el grado de forma física. Sin embargo, ya estudios previos habían comunicado la falta de mejora en el consumo máximo de oxígeno después de un programa de entrenamiento en pacientes con diabetes tipo 2 (Schneider SH 1984; Vanninen E 1992). Éstos y otros autores atribuyen este hallazgo a que no se hubiera alcanzado una intensidad suficiente. Estos resultados no son unánimes y otros estudios sí han demostrado mejoras, aunque moderadas, de la VO_2 max en sujetos con diabetes tipo 2 (Lampman RM 1987). A pesar de que la mejoría de la condición física fue moderada en nuestro estudio, de forma paralela a esta mejora observamos también efectos beneficiosos sobre parámetro antropométricos, control glucémico, tensión arterial y perfil lipídico.

Parámetros antropométricos

De acuerdo con los resultados obtenidos en la mayoría de estudios, no se obtuvieron cambios significativos en el peso, debido al aumento paralelo de la ingesta que se asocia al incremento del consumo energético. El efecto del entrenamiento en el peso corporal es muy modesto cuando la cantidad de ejercicio no es muy importante y no se acompaña de una restricción calórica.

Los perímetros de cintura y cadera disminuyeron de forma similar, siendo significativo el descenso del perímetro de la cadera en sujetos con diabetes tipo 1, por lo que el índice cintura/cadera no se modificó. El descenso del pliegue cutáneo tricípital en ambos grupos de pacientes, junto con el incremento del perímetro muscular del brazo, ponen de manifiesto la reducción de la masa grasa, al menos en extremidades superiores.

Estudios epidemiológicos han demostrado la existencia de una relación inversa entre actividad física e índice cintura/cadera, independiente del IMC, la grasa subcutánea y la edad (Troisi RJ 1991; Tremblay A 1990). Esto sugiere que el ejercicio puede afectar la distribución de la grasa más allá de lo que puede explicarse por su impacto en la adiposidad. Esta incidencia específica en la distribución grasa puede concluirse también de un estudio que consistió en la práctica de un entrenamiento intensivo durante 27 semanas. En este estudio se observó un descenso significativo en el índice cintura/cadera en los hombres de mayor edad (no así en los más jóvenes, que ya inicialmente mostraban una distribución más periférica de la grasa) a pesar de una pérdida de peso de sólo 2,4 kg (Schwartz RS 1991).

Control glucémico

Dadas las características del diseño del estudio, orientado a valorar los efectos del ejercicio físico independientemente del control glucémico, las concentraciones de HbA_{1c},

fructosamina y la glucemia basal en este grupo de pacientes, que fueron seleccionados por presentar un control glucémico aceptable ya al inicio, no se modificaron con el programa de ejercicio. Esta circunstancia facilita la valoración independiente de los efectos del ejercicio físico. Aunque no en todos los estudios (Honkola 1997, Schneider SH 1992), la práctica de ejercicio físico suele mejorar el control en pacientes con diabetes tipo 2 pero no en pacientes con diabetes tipo 1. La ausencia de cambios en los parámetros de control está en relación con los ajustes de tratamiento indicados para evitar la hipoglucemia, y se reflejan en la disminución de las necesidades de insulina de acuerdo con el resultado de estudios previos (Trovati M 1984; Holloszy JO 1985). El estudio de Zierath y col. (Zierath JR 1992) demuestra que la edad es un factor muy importante en el impacto del ejercicio en el control glucémico en los pacientes con diabetes tipo 2. En este estudio, los pacientes con edad media en torno a 57-61 años no mejoraron su control glucémico pero sí los más jóvenes (40-54 años).

Tensión arterial

La presión arterial media de los pacientes con diabetes tipo 2 disminuyó significativamente, permaneciendo sin cambios en los pacientes con diabetes tipo 1. Este resultado viene refrendado por estudios previos que demuestran un efecto positivo del ejercicio físico en la presión arterial en pacientes con diabetes tipo 2 (Barnard RJ 1994, Schneider SH 1992, Lehmann R 1995), especialmente en los sujetos con más resistencia insulínica y mayor edad (Hagberg JM 1989; Krotkiewsky M 1979). Por el contrario, otros autores no han encontrado variaciones significativas de la presión arterial producidos por el ejercicio en estos pacientes (Eriksson 1997, Honkola 1997).

Perfil lipídico

El ejercicio físico produce cambios modestos pero significativos en las concentraciones de lípidos plasmáticos (Halberg 1999). La intensidad del efecto es variable y depende tanto de las características del propio ejercicio como del paciente, así como de la asociación o no de dieta y la presencia o no de reducción ponderal. Las variaciones observadas en las concentraciones de lípidos son acordes con las descritas y todas favorables desde el punto de vista aterogénico. Sin embargo, los resultados obtenidos, especialmente en el grupo de pacientes con diabetes tipo 2 (disminución de C-LDL y no modificación significativa de C-HDL y TG), difieren de los previamente descritos ya que el hallazgo más común hace referencia al descenso en las concentraciones de triglicéridos. Estas diferencias pueden deberse a las características de los pacientes (no obesos, con control glucémico adecuado y perfil lipídico relativamente normal), el limitado número de pacientes estudiado y, en particular, a la ausencia de cambio de control glucémico y de peso. Por otra parte, tanto el incremento del C-HDL en sujetos con DM tipo 1 como el descenso del C-LDL en sujetos con diabetes tipo 2, los principales hallazgos con respecto al perfil lipídico, han sido descritos previamente, aunque en general precedidos de ejercicio de mayor intensidad y/o asociado a dieta y reducción ponderal (Manson JE 1991; Rönnemaa T 1988; Vanninen E 1992)

Lipoproteína (a)

Uno de los hallazgos más importantes de nuestro trabajo fue la disminución de las concentraciones de Lp(a) en el subgrupo de pacientes con hiperLp(a), es decir, con concentraciones mayores a 300 mg/l. Se ha descrito que, en la población general, los sujetos con hiperLp(a) tienen un riesgo cardiovascular incrementado (Maher VGM 1995). Las concentraciones de Lp(a) vienen determinadas en gran medida por factores genéticos,

siendo los cambios dietéticos y los tratamientos farmacológicos poco efectivos. Los estudios sobre el efecto del ejercicio han obtenido resultados dispares, tanto en población general (Taimela S 1994; Hubinger L 1996; Holme I 1996; Lobo RA 1992) como en pacientes diabéticos (Austin A 1997, Hellsten G 1989; Lehman R 1997). En un grupo de adolescentes con diabetes tipo 1 Austin y col. observaron una correlación inversa entre concentración plasmática de Lp(a) y forma física (Austin A 1997). Previamente se había descrito que la práctica de ejercicio se acompañaba de un descenso del 22% en las concentraciones de Lp(a) según un estudio que incluyó un pequeño grupo de pacientes con diabetes (Hellsten G 1989). Sin embargo, otros autores no observaron modificaciones de las concentraciones de Lp(a) en un grupo de pacientes con diabetes tipo 1 que siguieron un programa de ejercicio durante 3 meses (Lehmann R 1997). Cuando consideramos el grupo total, las concentraciones de Lp(a) no se modificaron de manera estadísticamente significativa en nuestro estudio. Sin embargo, sí se observó una correlación interesante entre los niveles basales y el descenso de la Lp(a), de tal modo que los pacientes con mayores concentraciones de Lp(a) mostraron un descenso mayor. Así, cuando estratificamos en cuartiles (valores de corte: $P_{25}=106$; $P_{50}=196$; $P_{75}=512$ mg/dl), se obtuvieron diferencias entre los grupos, con la mayor reducción en los pacientes con hiperLp(a) (Figura 4). Refuerzan la hipótesis de que el ejercicio sea responsable al menos en parte de las modificaciones observadas en las concentraciones de Lp(a) el que variables que pueden influir en las concentraciones de Lp(a), tales como el peso, la función renal, la dieta y la ingesta de alcohol, no se modificaran durante el estudio y que la variabilidad intraindividual descrita para valores superiores a 300 mg/L (+7.5 %) (Cobbaert C 1997) sea claramente inferior a la observada (-13.2%) en nuestro estudio.

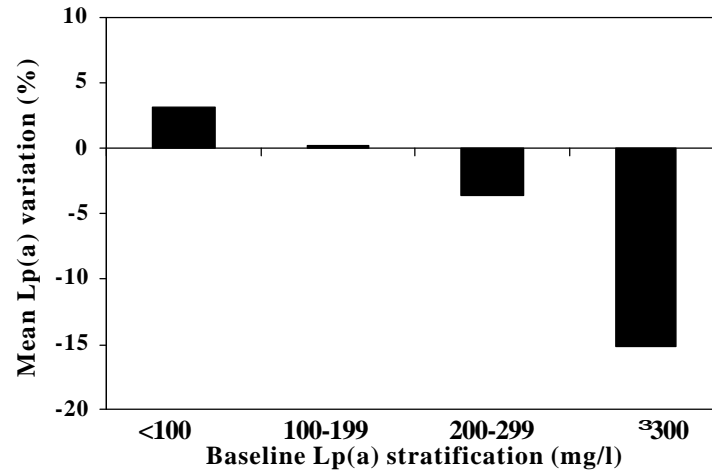


Figura 4. Variación de las concentraciones de Lp(a) en función de la estratificación en cuartiles de la concentración basal.

Modificaciones de las LDL

Se ha comunicado que el ejercicio agudo muy intenso produce un aumento del **tamaño de las LDL** en hombres, aunque no en mujeres (Lamon-Fava S 1989) y que los sujetos que practican ejercicio regularmente presentan un tamaño mayor de las partículas LDL (Williams PT 1986). Sin embargo, el efecto del ejercicio en pacientes con diabetes no ha sido evaluado previamente. En nuestro estudio, aunque el tamaño medio de las partículas LDL no disminuyó, de los 4 pacientes con fenotipo B al inicio, 3 pasaron a fenotipo A después del ejercicio. Este resultado nos parece interesante puesto que el número de pacientes que presentaban al inicio un fenotipo B era muy bajo, tal y como se ha descrito

con anterioridad en pacientes diabéticos con un control glucémico aceptable (Hellsten G 1989).

Las concentraciones de TG, parámetro lipídico con mayor poder predictivo del fenotipo de LDL y sus cambios (Caixàs A 1997), era normal y no se modificó. Por tanto, en base a estos resultados y al efecto del ejercicio físico sobre potenciales mecanismos implicados en el tamaño de las LDI creemos que sería de interés valorar el efecto del ejercicio físico en pacientes con fenotipo B.

El efecto del ejercicio físico en la **susceptibilidad a la oxidación de las partículas LDL** en pacientes con diabetes no ha sido estudiado con anterioridad a nuestro trabajo. Nuestro grupo describió previamente que el ejercicio agudo intenso aumenta la susceptibilidad a la oxidación de las LDL (Sánchez-Quesada JL 1995) y que, por el contrario, los atletas presentan una protección frente a la oxidación de estas partículas (Sánchez-Quesada JL 1997). Así mismo se ha descrito que la combinación de la práctica de ejercicio con una dieta pobre en grasas previene la oxidación de las LDL (Parks EJ 1998). Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos un efecto significativo del ejercicio sobre la susceptibilidad a la oxidación de las LDL.

El efecto del ejercicio sobre la **proporción de LDL (-)** en pacientes con diabetes no ha sido estudiado previamente. En población no diabética, los resultados del impacto del ejercicio físico en el porcentaje de LDL (-) parecen ir paralelos a los descritos para la susceptibilidad a la oxidación (Sánchez-Quesada JL 1995; Sánchez-Quesada JL 1997; Sánchez-Quesada JL 1998). En nuestro estudio observamos una tendencia a disminuir ($p=0,06$) después del ejercicio, lo que iría a favor de un efecto beneficioso del mismo. La ausencia de cambios en la oxidación de las partículas LDL y la estabilidad del control glucémico a lo largo del

estudio podrían justificar, al menos en parte, la falta de una variación más importante le la proporción de LDL(-).

5.2. Marcadores de lesión endotelial

El endotelio vascular, situado entre la sangre circulante y el tejido vascular, ejerce un papel fundamental en la modulación de la actividad de ambos. En condiciones normales, el endotelio mantiene los vasos en un estado de relajación, inhibe la actividad trombótica y de las plaquetas y limita el crecimiento del músculo liso vascular. La disfunción endotelial se caracteriza por un desequilibrio en los factores de vasoconstricción y vasodilatación, entre las acciones pro- y antitrombótica y entre los promotores e inhibidores de la proliferación de la íntima. Clínicamente esta alteración se traduce, de forma localizada o generalizada, en vasoconstricción y aterotrombosis. Los factores de riesgo cardiovascular clásicos tales como hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo y, particularmente, la diabetes mellitus, provocan ya desde estadios iniciales la alteración de la función endotelial.

La valoración de la afectación del endotelio tiene por tanto un interés evidente en los pacientes con diabetes tanto como medida de riesgo cardiovascular como para evaluar el efecto de diferentes medidas terapéuticas. El estudio de la respuesta a fármacos vasoactivos tiene el inconveniente de la dificultad en su realización y de las molestias que ocasiona a los sujetos estudiados. Por esta razón ha despertado un gran interés en los últimos años el estudio de la lesión endotelial por medio de la determinación de marcadores solubles cuyo incremento en plasma traduzca la presencia de lesión del endotelio. Uno de los grupos de sustancias más estudiado es el formado por marcadores implicados en los fenómenos de trombosis y fibrinólisis puesto que la aterotrombosis forma parte de los mecanismos de oclusión arterial. Dentro de este grupo se incluyen los marcadores estudiados en esta tesis,

entre los que destacan el factor von Willebrand (vWF), la Trombomodulina (TM), el Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI), el inhibidor del activador del plasminógeno -1 (PAI-1) y el activador tisular del plasminógeno (t-PA). Todos ellos se han encontrado elevados en diferentes procesos que cursan con daño endotelial así como en pacientes con diversas manifestaciones clínicas de arteriosclerosis, especialmente de enfermedad coronaria. Así mismo se ha demostrado su incremento en pacientes con diabetes, tanto tipo 1 como tipo 2, con complicaciones asociadas, principalmente nefropatía diabética. En nuestro conocimiento no se han publicado datos sobre el efecto de la mejora del control glucémico y de la práctica de ejercicio físico en las concentraciones de estos marcadores de lesión endotelial en pacientes con diabetes mellitus.

5.2.1. Efecto de la optimización del control glucémico en los marcadores de lesión endotelial

La diabetes mellitus, además de ser un factor de riesgo cardiovascular muy importante, provoca alteraciones microvasculares específicas. La macro- y la microangiopatía tienen en común la afectación precoz del endotelio. Uno de los mecanismos de lesión endotelial en la diabetes –con seguridad el más específico- es la hiperglucemia. En estudios experimentales se ha demostrado que los niveles altos de glucosa provocan una inhibición de la replicación celular del endotelio (TH Lorenzi M 1985).

En nuestro estudio, con objeto de valorar el efecto que sobre diversos marcadores de lesión del endotelio tiene la hiperglucemia *per se*, únicamente incluimos sujetos con diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico y con mal control glucémico. Este modelo ya fue empleado previamente por nuestro grupo (Pérez A 1997) para el estudio del efecto de la optimización del control glucémico en las concentraciones de Lp(a) y en las características de las

partículas LDL (composición, susceptibilidad a la oxidación, tamaño) (Sánchez-Quesada 1997; Caixàs A 1997). Presenta como ventajas el poder asumir la ausencia de complicaciones vasculares crónicas de la diabetes así como poder prácticamente garantizar la obtención de un control glucémico óptimo en poco tiempo. Aunque es evidente que sería de interés incluir pacientes con diabetes tipo 2, no se estudiaron por la dificultad de conocer el tiempo real de evolución y la existencia de arteriosclerosis subclínica, lo que dificultaría la interpretación de los resultados.

Las concentraciones de los marcadores circulantes de lesión endotelial implicados en procesos de coagulación y fibrinólisis estudiados en nuestro trabajo (TFPI, TM, vWF, t-PA, PAI-1) se han descrito como elevadas en aquellos sujetos con DM tipo 1 con complicaciones, especialmente nefropatía (Stehouwer CDA 1991; Iwashima Y 1990; Yokohama H 1996; Leurs PB 1997). Sin embargo, varios autores han demostrado que los niveles plasmáticos de TFPI están elevados incluso en aquéllos sin complicaciones crónicas (Leurs PB 1997; Leurs PB 1995; Yokohama H 1996), aunque en menor medida que los que presentan complicaciones. Leurs y col. (Leurs PB 1995) demostraron que las concentraciones basales y post-heparina de TFPI eran superiores en el subgrupo de pacientes con DM tipo 1 mal controlados ($HbA_{1c} \geq 8,4\%$) con respecto a los de mejor control ($HbA_{1c} < 7,4\%$). Estos autores encontraron una correlación positiva entre la actividad TFPI postheparina y la HbA_{1c} .

En nuestro estudio, la actividad TFPI, medida siguiendo el método funcional descrito por Sandset et al (Sandset PM 1996) -el mismo empleado por Leurs y colaboradores-, era significativamente más alta en los pacientes DM 1 en mal control glucémico, la mayor parte de reciente diagnóstico, en comparación con el grupo control, elegido uno a uno en

función de la edad, sexo e índice de masa corporal. Después de un seguimiento de 107 ± 49 días, el control glucémico mejoró de manera muy clara (HbA_{1c} inicial $11,2\pm 2,3\%$; HbA_{1c} final $6,7\pm 0,7\%$). Así mismo, la actividad TFPI disminuyó significativamente siendo los niveles al final del periodo de seguimiento similares a los del grupo control. Este descenso de la actividad TFPI se correlacionó con el descenso de la HbA_{1c} ($r=0,54$).

Estos resultados sugieren que la hiperglucemia es una causa fundamental del incremento del TFPI observado en los sujetos DM 1 sin complicaciones crónicas. Los mecanismos que se han implicado pueden ser varios:

- La mayor proporción de TFPI circula unida a lipoproteínas (Sandset PM 1991), siendo la porción libre la más activa. Al mejorar el control glucémico disminuyen las concentraciones de colesterol, triglicéridos así como de LDL y VLDL, hecho demostrado previamente en múltiples trabajos así como también en el actual. Sin embargo, en situación de mal control glucémico las concentraciones de lipoproteínas y de TFPI no se correlacionaron, ni tampoco su descenso con el decremento del TFPI. Además, las concentraciones de lipoproteínas al inicio y al final del estudio no fueron diferentes a las del grupo control. Por estas razones los niveles basales elevados de TFPI y su modificación posterior no parecen tener una relación importante con las variaciones en el perfil lipídico.
- La generación de productos terminales de glicación (AGEs) y la lesión endotelial que producirían al promover la liberación de radicales libres se ha propuesto como mecanismo para explicar el incremento de TFPI a partir del endotelio (Yokoyama H 1996). Sin embargo, la reversibilidad del aumento de TFPI hallado en nuestro estudio

no va a favor de esta teoría, aunque podría derivarse del stress oxidativo producido directamente por la hiperglucemia (Ceriello A 1993).

- La glicación del extremo carboxi-terminal del dominio 3 de la molécula de TFPI alteraría su unión a los glicosaminoglicanos de la superficie endotelial, favoreciendo su liberación (Yokoyama H 1996).
- Se ha demostrado una relación inversa entre la hiperinsulinemia y los niveles de TFPI post-heparina en sujetos muy obesos (Cella G 1997). Por el contrario, en el estudio de Leurs y col. (Leurs PB 1995), con sujetos con diabetes tipo 1, las dosis de insulina no se relacionaron con los niveles de TFPI basales o post-heparina y la hiperinsulinemia obtenida tras una sobrecarga oral de glucosa en sujetos sanos no produjo variación alguna de los niveles de TFPI.

En nuestro estudio, las concentraciones basales de TM estaban elevadas con respecto al grupo control y no se modificaron tras la normalización del control glucémico. Aunque la mayoría de autores encuentran elevaciones de las concentraciones de TM en pacientes con diabetes con complicaciones, especialmente nefropatía, también se han descrito incrementos significativos en sujetos con diabetes tipo 1 aún en ausencia de complicaciones (McLaren M 1999). Aunque la información sobre la influencia del control glucémico en las concentraciones de TM deriva de estudios transversales en los que este parámetro es el principal objetivo, (Leurs PB 1997, Yokoyama H 1996), no parece existir relación entre la TM y la HbA1c. Estos datos apoyan los obtenidos en nuestro estudio, y sugieren que el incremento de las concentraciones de TM no estaría en relación directa con la hiperglucemia. No obstante, estudios *in vitro* sugieren que los AGEs juegan un papel fundamental en la liberación de TM del endotelio (Esposito C 1989). Si esto es así *in vivo* podríamos interpretar que el tiempo de casi-normoglucemia transcurrido en nuestro estudio

no sería suficiente para revertir el incremento de TM circulante liberado desde el endotelio por la acción de los AGEs.

Las concentraciones de t-PA, PAI-1 y vWF en los pacientes con DM tipo 1 fueron tanto al inicio como al final del estudio similares a las del grupo control, y no se modificaron con la optimización del control glucémico, de forma similar a los resultados obtenidos por otros autores (Vucovich TC 1989; Reverter JL 1997; Gruden G 1994). Por tanto, la hiperglucemia no parecería tener un efecto relevante sobre estos parámetros.

5.2.2.Efecto del ejercicio físico en los marcadores de lesión endotelial

Existen evidencias que demuestran que el ejercicio físico mejora la función endotelial, especialmente en pacientes con un elevado riesgo cardiovascular. Este hecho podría explicar en parte por qué la práctica de ejercicio físico tiene un efecto beneficioso desde el punto de vista de protección cardiovascular.

Por otra parte, es conocida la relación entre diabetes y sus complicaciones con la disfunción del endotelio vascular. Habiendo observado que el control glucémico normalizaba la actividad TFPI en pacientes con diabetes tipo 1, pero no las concentraciones de TM, nos propusimos estudiar el efecto que la práctica de ejercicio físico podía tener en los diversos marcadores de lesión endotelial con actividad en los fenómenos de trombosis y fibrinólisis.

Para ello estudiamos, en el mismo grupo de pacientes en quienes estudiamos el efecto de un programa de entrenamiento de 3 meses de duración sobre diversos parámetros lipídicos, la influencia de dicho programa de ejercicio en los marcadores de lesión endotelial.

Al inicio del estudio, los niveles de TM estaban incrementados tanto en los pacientes con diabetes tipo 1 como tipo 2, con respecto a sus respectivos controles. Este resultado

coincide con trabajos previos de otros autores que han descrito concentraciones elevadas de TM tanto en pacientes con diabetes tipo 1 (Reverter JL1997; Leurs PB 1997; Gruden G 1995; Hoffman MA1998) como tipo 2 (Sumida Y 1997; Tanaka A 1991; Oida K 1990; Gabazza EC 1996; Inukai T 1996; Shimano H 1994), aunque en general, en presencia de complicaciones, especialmente de nefropatía. Estos resultados se corresponden con los descritos previamente en esta tesis en pacientes sin complicaciones, antes y después de la optimización del control glucémico. La normalización de las concentraciones de TM tras el programa de ejercicio en ambos grupos de pacientes constituye el principal hallazgo del estudio y, de acuerdo con nuestra hipótesis, pone de manifiesto el efecto protector que ejerce el ejercicio físico sobre la función del endotelio vascular. Esta afirmación se basa, además de en estos resultados, en diversos estudios que concluyen que, especialmente en pacientes con alto riesgo cardiovascular, el ejercicio mejora la función endotelial (Hambrecht R 2000; Lewis TV 1999; Higashi Y 1999; Lavrencic A 2000; Hambrecht R 2000). Los posibles mecanismos responsables parecen estar en relación al incremento en las fuerzas de cizallamiento que se producen en cada sesión de ejercicio y que se traduce en una liberación de NO y otras sustancias vasodilatadoras. (Niebauer J 1996). Siendo la TM un marcador de lesión endotelial que no se modifica por factores como la edad, el IMC, el índice cintura cadera o el perfil lipídico (Nilson TK 1993), el control glucémico y sí por una gran variedad de enfermedades que cursan con daño endotelial (Takahashi H 1992), y dado que el diseño del estudio minimiza la posible intervención de factores genéticos, el descenso significativo de la TM puede atribuirse al efecto del ejercicio. Esta conclusión se vería apoyada por la correlación observada entre la TM y la $VO_2 \text{ max}$ en los pacientes con diabetes tipo 1. Otro hallazgo a favor del efecto positivo del ejercicio en la función endotelial es el descenso de los niveles de TFPI, incrementados al inicio en los pacientes

con diabetes tipo 2, en nuestro conocimiento no descrito previamente. En estos pacientes además observamos una tendencia a la reducción de las concentraciones de vWF, que ya había sido descrita con anterioridad por otros autores (Yarnell JW 2000).

La valoración conjunta de los datos obtenidos sugiere que:

- Los pacientes con diabetes mellitus presentan alteraciones en los marcadores de lesión endotelial ya desde las fases iniciales de la enfermedad.
- Los efectos del control glucémico y del ejercicio físico sobre los marcadores de lesión endotelial son complementarias y, conjuntamente, consiguen normalizar dichas alteraciones.

6. Conclusiones

6.1. Efecto del ejercicio físico sobre las alteraciones lipoprotéicas cuantitativas y cualitativas en la diabetes mellitus

1. La práctica de ejercicio físico de intensidad moderada con una frecuencia de 3 días/semana durante 3 meses consigue mejorar la condición física y reducir el componente graso sin modificaciones del peso en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.
2. La práctica de ejercicio reduce la presión arterial diastólica en pacientes con diabetes tipo 2 aún en ausencia de modificación del peso.
3. La práctica de ejercicio disminuye las necesidades de insulina en pacientes con diabetes tipo 2, aún sin cambios en el peso.
4. El ejercicio físico, manteniendo sin cambios el tratamiento, control glucémico y peso, mejora el perfil lipídico en la diabetes tipo 1 y tipo 2.
5. El ejercicio físico reduce la concentración de lipoproteína (a) en los pacientes diabéticos con hiperLp(a).
6. El ejercicio físico no produce cambios significativos en las modificaciones de las partículas LDL, aunque tiende a reducir el porcentaje de LDL electronegativa.

6.2. Efecto del control glucémico y del ejercicio físico sobre los marcadores de lesión endotelial en la diabetes mellitus

1. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de reciente diagnóstico y sin complicaciones presentan niveles circulantes elevados de TFPI y TM.
2. La optimización del control glucémico normaliza las concentraciones de TFPI en la diabetes mellitus tipo 1 pero no las de TM.
3. En situación de control glucémico aceptable y estable, los pacientes con diabetes tipo 1 tienen concentraciones elevadas de TM y TFPI.
4. La práctica de ejercicio físico, en ausencia de cambios en el tratamiento, peso y control glucémico, normaliza las concentraciones elevadas de TM en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 y las de TFPI en pacientes con diabetes tipo 2.

6.3. Conclusión general

La optimización del control glucémico y la práctica regular de ejercicio físico tienen efectos beneficiosos y complementarios sobre diversos factores asociados con el riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus, especialmente alteraciones lipídicas y del endotelio vascular. Por tanto, ambas medidas deben considerarse como parte importante del tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

7. Bibliografía

- **Abate N**, Vega GL, Garg A, Grundy SM. Abnormal cholesterol distribution among lipoprotein fractions in normolipidemic patients with mild NIDDM. *Atherosclerosis* **1995**; 118:111-122
- **Abbott RD**, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K. Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* **1987**; 257:949-952
- **Abraira C**, Colwell J, Nutall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP, Emanuele NV, Levin SR, Pacold I, Lee HS. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Study on Glycemic Control and Complications in type II diabetes. *Arch Intern Med* **1997**; 157:181-188
- **Abrams JJ**, Ginsberg H, Grundy SM. Metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in nonketotic diabetes mellitus. *Diabetes* **1982**; 31:903-910
- **Akbari CM**, Pomposelli FB Jr, Gibbons GW, Campbell DR, Pulling MC, Mydlarz D, LoGerfo FW. Lower extremity revascularization in diabetes: late observations. *Arch Surg* **2000**; 135:452-456
- **Alaupovic P**, Bard JM, Tavella M, Shafer D. Identification of apoB-containing lipoprotein families in NIDDM. *Diabetes* **1992**; 41(supl 2): 18-25
- **Albert C**. Sex differences in cardiac arrest survivors. *Circulation* **1996**; 93:1170-1176
- **Alessi MC**, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue. Possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* **1997**; 46:860-867
- **Ambrosi P**, Aillaud MF, Habib G, Kreitmann B, Metras D, Luccioni R, Bouvenot G, Juhan-Vague I. Fluvastatin decreases soluble thrombomodulin levels in cardiac recipients. *Thromb Haemost* **2000**; 83:46-48.
- **American Diabetes Association**. Diabetes mellitus and exercise. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* **2001**;24(S1):S51-S55
- **Anastasiou E**, Lekakis JP, Alwizaki M, Papamichael CM, Megas J, Souvatzoglou A, Stamatopoulos SF. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. *Diabetes* **1998**; 21:2111-2115
- **Anderson TJ**, Meredith IT, Charboneau F, Yeung AC, Frei B, Selwin AP, Ganz P. Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans. *Circulation* **1996**; 1647-1650

- **Anderson TJ**, Uehata A, Gerhard MD, Mredith IT, Knab S, Delagrang D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* **1995**; 26:1235-1241
- **Andersson DKG**, Svardsudd K. Long-term glycemc control relates to mortality in type II diabetes. *Diabetes Care* **1995**; 18:1534-1543
- **Andrew MC**, Carter C, O'Brodivich H, Heingenhauser G. Increases in factor VII complex and fibrinolytic activity are dependent on exercise intensity. *J Appl Physiol* **1986**; 60:1917-1922
- **Andrews B**, Burnand K, Paganga G, Browse N, Rice-Ewans C, Sommerville K, Leake D, Taub N. Oxidisability of low density lipoproteins in patients with carotid or femoral artery atherosclerosis. *Atherosclerosis* **1995**; 112:77-84
- **Aso Y**, Inukai T, Takemura Y. Mechanisms of elevation of serum and urinary concentrations of soluble thrombomodulin in diabetic patients: possible applications as a marker for vascular endothelial injury. *Metabolism* **1998**; 47:362-365
- **Austin A**, Warty V, Janosky J, Arslanian S. The relationship of physical fitness to lipid and lipoprotein (a) levels in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* **1993**; 16:421-425
- **Austin MA**, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willet KC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* **1988**; 260:1917-1921
- **Austin MA**, Hokanson JE, Brunzell JD. Characterization of low-density lipoprotein subclasses: methodologic approaches and clinical relevance. *Cur Opin Lipidol* **1994**; 5:395-403
- **Austin MA**, Jarvik GP, Hokanson JE, Edwards KE. Complex segregation analisis of low-density lipoprotein peak particle diameter. *Genet Epidemiol* **1993**; 10:599-644
- **Austin MA**, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* **1990**; 82:495-506
- **Austin MA**, Mykkänen L, Kuusisto J, Edwards KL, Nelson C, Haffner SM, Pyörälä K, Laakso M. Prospective study of small LDLs as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus in elderly men and women. *Circulation* **1995**; 92:1770-1778
- **Austin MA**. Genetic and enviromental influences on LDL subclass phenotypes. *Clin Genet* **1991**; 46:64-70
- **Aviram M** Modified forms of low density lipoprotein affect platelet aggregation in vitro. *Thromb Res* **1989**; 53:561-567

- **Avogaro A**, Armigliato M, Cazzolato G, Caruso N, Boffa G, Bittolo Bon G, Tiengo A. Lipid peroxidation and LDL modifications in nondiabetic patients with ischemic heart disease: the role of insulin action. *G Ital Cardiol* **1996**; 26:169-175
- **Avogaro P**, Bittolo Bon G, Cazzolato G. Presence of a modified low density lipoprotein in humans. *Arteriosclerosis* **1988**; 8:79-87
- **Bajaj MS**, Kuppuswany MN, Saito H, Spitzer SG, Bajaj SP. Cultured normal human hepatocytes do not synthesize lipoprotein-associated coagulation inhibitor: evidence that endothelium is the principal site of its synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* **1990**; 87:8869-8873.
- **Balletshofer B**, Rittig K, Enderle M, Volk A, Moerker M, Pfohl M, Rett K, Haring HU. Disturbed flow-associated brachial artery dilation in glucose tolerant, insulin-resistant first degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* **1998**; 35(Suppl. 1):1212
- **Barnard RJ**, Jung T, Inkeles SB. Diet and exercise in the treatment of NIDDM: the need for early emphasis. *Diabetes Care* **1994**;12:1469-1472
- **Barrett-Connor E**, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men?. *JAMA* **1991**; 265:627-631
- **Barrett-Connor E**, Khaw KT. Diabetes Mellitus: An independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol* **1988**; 128:116-123
- **Bastard JP**, Bruckert E, Robert JJ, Ankri A, Grimaldi A, Jardel C, Hainque B. Are free fatty acids related to plasma plasminogen activator inhibitor 1 in android obesity? *Int J Obes Relat Metab Disord* **1995**; 19:836-838
- **Baumstark MW**, Frey I, Berg A. Acute and delayed effects of prolonged exercise on serum lipoproteins. II. Concentration and composition of low-density lipoprotein subfractions and very low-density lipoproteins. *Eur J Appl Physiol* **1993**; 66:526-530
- **Bell DS**. Stroke in the diabetic patient. *Diabetes Care* **1994**; 17:213-219
- **Berg A**, Frey I, Keul J. Apoprotein profile in healthy males and its relationship to maximum aerobic capacity (MAC). *Clin Chim Acta* **1986**; 161:165-171
- **Berg A**, Johns J, Baumstark M, Kreutz W, Keul J. HDL subfractions after a single, extended episode of physical exercise. *Atherosclerosis* **1983**; 47:231-240
- **Berg K**, Dhahlen G, Frick MH. Lp(a) lipoprotein and pre-B₁-lipoprotein in patients with coronary heart disease. *Clin Genet* **1974**; 6:230-235

- **Berglund L**, Carlström K, Stege R, Gottlieb C, Eriksson M, Angelin B, Henriksson P. Hormonal regulation of serum lipoprotein(a) levels: effects of parenteral administration of estrogen or testosterone in males. *J Clin Endocrinol Metab* **1996**; 81:2633-2637
- **Berg-Smith E**, Klausen IC, Kristensen SD, Lervang HH, Faergeman O, Dyerberd J. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on Lp(a). *Clin Chim Acta* **1991**; 198:271-278
- **Blair SN**, Kampert JB, Kohl HW III, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS Jr., Gibbons LW. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men *JAMA* **1996**; 276: 205-210
- **Blair SN**, Kohl HW III, Barlow CE, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* **1995**; 273:1093-1908
- **Blann AD**, Amiral J, McCollum CN. Prognostic value of increased soluble thrombomodulin and increased soluble E-selectin in ischaemic heart disease. *Eur J Haematol* **1997a**; 59:115-120
- **Blann AD**, Farrell A, Picton A, McCollum CN. Relationship between endothelial cell markers and arterial stenosis in peripheral and carotid artery disease. *Thromb Res* **2000**;97:209-216
- **Blann AD**, McCollum CN. von Willebrand factor and soluble thrombomodulin as predictors of adverse events among subjects with peripheral or coronary atherosclerosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* **1999**;10:375-380
- **Blann AD**, Seigneur M, Steiner M, Boisseau MR, McCollum CN. Circulating endothelial cell markers in peripheral vascular disease: relationship to the location and extent of atherosclerotic disease. *Eur J Clin Invest* **1997b**; 27:916-921
- **Blann AD**, Taberner DA. A reliable marker of endothelial cell dysfunction: does it exist?. *Br J Haematol* **1995**; 90:244-248
- **Boldt J**, Papsdorf M, Kumle B, Piper S, Hempelmann G. Influence of angiotensin-converting enzyme inhibitor enalaprilat on endothelial-derived substances in the critically ill. *Crit Care Med* **1998**; 26: 1663-1670
- **Bolinder J**, Kager L, Ostman J, Arner P. Differences in the receptor and post-receptor levels between human omental and subcutaneous adipose tissue in the action of insulin lipolysis. *Diabetes* **1983**;32:117-123

- **Borch-Johnsen K**, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin-dependent diabetes mellitus. *Br Med J* **1987**; 294:1651-1654
- **Bossaller C**, Habib GB, Yamamoto H, Williams C, Wells S, Henry PD. Impaired muscarinic endothelium-dependent relaxation and cyclic guanosyne 5'-monophosphate formation in atherosclerotic human coronary artery and rabbit aorta. *J Clin Invest* **1987**; 79:170-174
- **Bostom AG**, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PW, Schaeffer EJ, Castelli WP. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA* **1996**, 276:544-548
- **Bostom AG**, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PWF, Jerner JL, Ordovas JM, Schaeffer EJ, Castelli WP. A prospective investigation of elevated lipoprotein(a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in woman: the Framingham Heart Study. *Circulation* **1994**; 90:1688-1695
- **Bowlin SJ**, Medalie JH, Flocke SA, Zizanski SJ, Goldbourt U. Epidemiology of intermittent claudication in middle-aged men. *Am J Epidemiol* **1994**; 149:418-430
- **Brand FN**, Abbott RD, Kannel WB. Diabetes, intermittent calaudication and risk of cardiovascular events. The Framingham Study. *Diabetes* **1989**; 38:504-509
- **Brezinka V**, Padmos I. Coronary heart disease risk factors in women. *Eur Heart J* **1994**; 15:1571-1584
- **Briones ER**, Mao SJ, Palumbo PJ, O'Fallon WM, Chenoweth W, Kottke BA. Analysis of plasma lipids and apolipoproteins in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetics. *Metabolism* **1984**; 33:42-49
- **Brozle GJ**, Miletich JP. Characterization of the inhibition of tissue factor in serum. *Blood* **1987**; 69:150-155
- **Brozovic M**. Physiological mechanisms in coagulation and fibrinolysis. *Br Med Bull* **1977**; 33:231-237
- **Burstein R**, Polychronakos C, Toews CJ, MacDougall JD, Guyda HJ, Posner BI. Acute reversal of the enhanced insulin action in trained athletes. *Diabetes* **1985**; 34:756-760
- **Caballero A**, Llopart R, Caixàs A, Carreras G, Bonet R, Arroyo JA, Ordóñez J, Pérez A. Concentraciones de la lipoproteína(a) en la diabetes mellitus tipo 1. *Rev Clin Esp* **1996**; 196:87-91

- **Caixàs A**, Ordóñez-Llanos J, de Leiva A, Payés A, Homs R, Pérez A. Optimization of glycemic control by insulin therapy decreases the proportion of small dense LDL particles in diabetic patients. *Diabetes* **1997**; 46:1207-1213
- **Caixàs A**, Pérez A, JL Sánchez, A. Payés, J. Ordóñez. LDL modifications in type II diabetes mellitus (NIDDM). Effect of glycaemic control. *Diabetologia* **1996a**; 39(Suppl 1): 1038
- **Caixàs A**, Pérez A, Payés A, Otal C, Carreras G, Ordóñez-Llanos J, Reviriego J, Anderson JH, de Leiva A. Effects of a short-acting insulin analog (Insulin Lispro) versus regular insulin on lipid metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* **1998**; 47:371-376
- **Caixàs A**, Pérez A, Sánchez-Quesada JL, Otal C, Llopart R, Arroyo JA, de Leiva A. LDL subfraction phenotype and LDL susceptibility to oxidation after Lispro or regular insulin treatment in NIDDM. ICE'96: 10th International Congress of Endocrinology. **1996b**; Program and Abstracts: 342
- **Campos H**, Bailey SM, Ussak LS, Siles X, Ordovas JM, Schaefer EJ. Relations of body habitus, fitness level, and cardiovascular risk factors including lipoproteins and apolipoproteins in a rural and urban Costa Rica population. *Arterioscler Thromb* **1991a**; 11:1077-1088
- **Campos H**, Blijlevens E, McNamara JR, Ordovas JM, Posner BM, Wilson PWF, Castelli WP, Schaefer EJ. LDL particle size distribution. Results from the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb* **1992**; 12:1410-1419
- **Campos H**, Dreon DM, Krauss RM. Associations of hepatic and lipoprotein lipase activities with changes in dietary composition and low density lipoprotein subclasses. *J Lipid Res* **1995**; 36:462-472
- **Campos H**, Willett WC, Peterson RM, Siles X, BAiley SM, Wilson PW, Posner PM, Ordovas JM, Schaefer EJ. Nutrient intake comparisons between Framingham and rural and urban Puriscal, Costa Rica. Associations with lipoproteins, apolipoproteins, and low density lipoprotein particle size. *Arterioscler Thromb* **1991b**; 11:1089-1099
- **Cantin B**, Moorjani S, Dagenais GR, Lupien PJ. Lipoprotein(a) distribution in a french canadian population and its relation to intermittent claudication (The Québec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol* **1995**; 1224-1228
- **Cardoso GC**, Posadas C, Orvananos OO, Peniche C, Zamora J, Aguilar R, Holguin JA, Raynaud AS, Morrisett JD, Guevara J Jr. Long distance runners and body-builders exhibit elevated plasma levels of lipoprotein(a). *Chem Phys Lipids* **1994**; 67: 207-221

- **Carlson LA**, Hamsten A, Asplund A. Pronounced lowering of serum lipid levels of lipoprotein(a) in hyperlipidemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med* **1989**; 226:271-276
- **Carmassi F**, Morale M, Puccetti R, De Negri F, Monzani F, Navalesi R, Mariani G. Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Res* **1992**; 67:643-654
- **Carvalho ACA**, Bellman SM, Saullo VJ, Quinn D, Zapol WM. Altered factor VIII in acute respiratory failure. *N Engl J Med* **1982**; 307:1113-1119
- **Castellarnau C**, Sánchez-Quesada JL, Benítez S, Rosa R, Caveda L, Vila L, Ordóñez-Llanos J. Electronegative LDL (LDL(-)) from normolipemic subjects induces interleukin-8 and monocyte chemotactic protein secretion by human endothelial cell. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2000**; 20:2281-2287
- **Catto AJ**, Carter AM, Barrett JH, Bamford J, Rice PJ, Grant PJ. von Willebrand factor and factor VIII: C in acute cerebrovascular disease: relationship to stroke, subtype and mortality. *Thromb Haemost* **1997**; 77:1104-1108
- **Cazzolato G**, Avogaro P, Bittolo-Bon G. Characterization of a more electronegative charged LDL subfraction by ion exchange HPLC. *Free Rad Biol Med* **1991**; 11:247-253
- **Celermajer D**, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield J. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* **1994**; 24: 1468-1474
- **Cella G**, Vettor R, Sbarai A, Rossi E, Rampin E, Macor C, Mussap M, Plebani M, Luzzato G, Girolami A. Endothelial cell-associated tissue factor pathway inhibitor (TFPI) antigen in severe nondiabetic obese patients: effect of hyperinsulinemia. *Semin Thromb Hemostas* **1997**; 23: 129-134
- **Ceriello A**. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycaemia and therapeutic prospects. *Diabetologia* **1993**; 36: 1119-25
- **Chabrier PE**. The role of endothelin in the vessel wall. *Baillières Clin Haematol* **1993**; 6:577-591
- **Chait A**, Bradzg RL, Tribble DL, Krauss RM. Susceptibility of small-dense low density lipoproteins to oxidative modification in subjects with atherogenic lipoprotein phenotype pattern B. *Am J Med* **1993**; 94:350-356
- **Chico A**, Pérez A, Caixàs A, Ordóñez J, Pou JM, de Leiva A. Lipoprotein(a) concentrations and non-insulin-dependent diabetes mellitus: relationship to glycaemic control and diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* **1996**; 33:105-110

-
- **Clarkson P**, Celermajer DS, Donald AE, Sampson m, Sorensen KE, Adams A, Yue DK, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impaired vascular reativity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* **1996a**; 28: 573-579
 - **Clarkson P**, Montgomery H, Donald A, Powe A, Bull T, Dollery C, Deandfield JE. Exercise training enhances endothelial function in young men. *J Am Coll Cardiol* **1996b**; 27(suppl A): 288 A
 - **Cobbaert C**, Arentsen JC, Mulder P, Hoogerbrugge N, Lindemans J. Significance of various parameters derived from biological variability of lipoprotein(a), homocysteine, cysteine, and total antioxidant status. *Clin Chem* **1997**;43:1958-1964
 - **Cohen LI**, Hartford CG, Rogers GG. Lipoprotein(a) and cholesterol in body builders using anabolic androgenic steroids. *Med Sci Sport Exerc* **1996**; 28:757-764
 - **Cominacini L**, Fratta Pasini AF, Garbin U, Davoli A, De Santis A, Campagnola M, Rigoni A, Zenti MG, Moghetti P, Lo Cascio V. Elevated levels of soluble E-selectin in patients with IDDM and NIDDM: relation to metabolic control. *Diabetologia* **1995**; 38:1122-1124
 - **Cominacini L**, Garbin U, Pastorino AM, Fratta Pasini A, Campagnola M, De Santis A, Davoli A, Lo Cascio V. Increased susceptibility of LDL to in vitro oxidation in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res* **1994**; 26:173-184
 - **Connelly JB**, Cooper JA, Meade TW. Strenuous exercise, plasma fibrinogen, and factor VII activity. *Br Heart J* **1992**; 6:351-354
 - **Constans J**, Blann AD, Guerin V, Conri C. Soluble thrombomodulin in hypercholesterolemic patients. *Lancet* **2000**; 355:145
 - **Coutinho M**, Gerstein H, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care* **1999**; 22:233-240
 - **Creager MA**, Cooke JP, Mendelson ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, Dzav VJ. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholeterolemic humans. *J Clin Invest* **1990**; 86:2510-2516
 - **Criqui MH**, Langer RD, Froneck A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *New Engl J Med* **1992**; 326:381-386

-
- **Császár A**, Dieplinger H, Sandholzer C, Karádi I, Juhász E, Drexel H, Halmos T, Romics L, Patsch JR, Utermann G. Plasma lipoprotein(a) concentration and phenotypes in diabetes mellitus. *Diabetologia* **1993**; 36:47-51
 - **Danesh J**, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. meta-análisis of prospective studies. *Circulation* **2000**; 102: 1082-1085
 - **Darga LL**, Lucas CP, Spafford TR, Schork MA, Illis WR, Holden N. Endurance training in middle-aged physicians. *Physician Sports Med* **1990**; 17: 85-101
 - **Davies PF**, Tripathi SC. Mechanical stress mechanisms and the cell. An endothelial paradigm. *Cir Res* **1993**;72:239-245
 - **Davis PG**, Bartoli WP, Durstine JL. Effects of acute exercise intensity on plasma lipids and apolipoproteins in trained runners. *Journal of Applied Physiology* **1992**; 72:914-919
 - **Davis TME**, Millns H, Stratton IM, Holman RR, Turner RC; for the UK Prospective Diabetes Study Group. *Arch Intern Med* **1999**; 159: 703-713
 - **De Bruin TWA**, Van Barlingen H, Van Linde-Sibenius M, Van Vuurst De Vries AR, Akveld MJ, Erkelens DW. Lipoprotein(a) and apolipoprotein B concentrations in hypothyroid, euthyroid, and hyperthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **1993**; 76:121-126
 - **De Catterina R** Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. *Cur Opin Lipidol* **2000**; 11:9-23
 - **De Graaf J**, Hak-lemers HLM, Hectors MPC, Demacker PNM, Hendriks JCM, Stalenhoef AFH. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arteriosclerosis* **1991**, 11:298-306
 - **De Palma RG**, Talieh YJ. Infrainguinal reconstruction in diabetes. *Diabetes* 1996, 45:S126-S128
 - De Paz JA, Lasierra J, Villa JG, Vilades E, Martín-Nuño M, González-Gallego J. Changes in the fibrinolytic system associated with physical conditioning. *Eur J Appl Physiol* **1992**;65:388-393
 - **Deckert T**, Poulsen JE, Larsen M. Prognosis of diabetic with diabetes onset before the age of thirty-one. *Diabetologia* **1978**; 14:363-370
 - **Deckert T**, Yokohama H, Mathiesen E, Ronn B, Jennsen T, Leldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen JS. Cohort Study of predictive value of albumin excretion for atherosclerotic disease in patients with insulin dependent diabetes. *Diabetologia* **1996**; 312:871-874

- **DeFronzo RA**, Shervin RS, Kraemer N. Effect of physical training on insulin action in obesity. *Diabetes* **1987**; 36:1379-1385
- **Demuth K**, Myara I, Chappey B, Védie B, Pech-Amsellem MA, Haberland ME, Moatti N. A cytotoxic electronegative LDL subfraction is present in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1996**; 16:773-783
- **Dorn J**, Naughton J, Imamura D, Trevisan M. Results of a multicenter randomized clinical trial of exercise and long-term survival in myocardial infarction patients: the National Exercise and Heart Disease Project (NEHDP). *Circulation* **1999**; 100:1764-1769
- **Duell PB**, Hagemenas F, Connor WE. The relationship between serum lipoprotein(a) and insulinemia in healthy nondiabetic adult men. *Diabetes Care* **1994**; 17:1135-1140
- **Dullaart RPF**, Dikkeschei LD, Doorenbos H. Alterations in serum lipids and apolipoproteins in male type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* **1989**; 32:685-689
- **Durrington PN**, Ishola M, Hunt L, Arrol S, Bhandnagar D. Apolipoproteins (a), AI and B and parental history in men with early onset ischaemic heart disease. *Lancet* **1988**; 1:1070-1073
- **Durstine JL**, Ferguson MA, Szymanski LM, Davis PG, Alderson NL, Trost SG, Pate RR. Effect of a single session of exercise on lipoprotein(a). *Med Sci Sports Exerc* **1996**; 28:1277-1281
- **Eckel RH**, Albers JJ, Cheung MC, Wahl PW, Lindgren FT, Bierman EL. High density lipoprotein composition in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* **1981**; 30:132-138
- **Edelberg JM**, Gonzalez-Gronow M, Pizzo SV. Lipoprotein(a) inhibition of plasminogen activation by tissue-type plasminogen activator. *Thromb Res* **1990**; 57:155-162
- **Edelberg JM**, Reilly CF, Pizzo SV. The inhibition of tissue type plasminogen activator by plasminogen activator inhibitor-1. The effects of fibrinogen, heparin, vitronectin, and lipoprotein(a). *J Biol Chem* **1991**; 266:7488-7493
- **Egashira K**, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Maruoka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Takeshita A. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* **1993**; 91:29-37
- **El Khawand C**, Jamart J, Donckier J, Chatelain B, Lavenne E, Moriau M, Buyschaert M. Hemostasis variables in type I diabetic patients without demonstrable vascular complications. *Diabetes Care* **1993**; 16: 1137-1145

- **Elhadd TA**, Khan F, Kirk G, McLaren M, Newton RW, Green SA, Belch JF. Influence of puberty on endothelial dysfunction and oxidative stress in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **1998**; 21:1990-1996
- **Elliott TG**, Cockcroft JR, Groop PH, Viberti GC, Ritter JM. Inhibition of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent diabetes. *Clin Sci* **1993**; 85:687-693
- **El-Sayed MS**, Lin X, Rattu AJM. Blood coagulation and fibrinolysis at rest and in response to maximal exercise before and after a physical conditioning programme. *Blood Coagul Fibrinol* **1996**; 6:747-752
- **Elwood PC**, Yarnell JWG, Pickering J, Fehily AM, O'Brien JR. Exercise, fibrinogen and other risk factors for ischaemic heart disease. Caerphilly Prospective Heart Disease Study. *Br Heart J* **1993**;69:183-187
- **Enderle MD**, Benda N, Schmuelling RM, Haering HU, Pfohl M. Preserved endothelial function in IDDM patients, but not in NIDDM patients, compared with healthy subjects. *Diabetes Care* **1998**; 27:271-277
- **Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group**. Effect of intensive diabetes treatment on carotid artery wall thickness in the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabetes* **1999a**; 48:383-390
- **Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)**. Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care* **1999b**; 22:99-111
- **Eriksson J**, Taimela S, Eriksson K, Parviainen S, Peltonen J, Kujala U. Resistance training in the treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Int J Sport Med* **1997**; 18:242-246
- **Eriksson P**, Kallin B, van 't Hooft, Bavenholm P, Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* **1995**; 92:1851-1855
- **Ernst E**, Koenig W. Fibrinogen and cardiovascular risk. *Vascular Medicine* **1997**; 2:115-125
- **Ernst E**, Schmid M. Regular aerobic exercise lowers fibrinogen levels. Results of a pilot study. *Phys Med Rehab* **1993**; 3:196-198

- **Esposito C**, Gerlach H, Brett J, Vlassara H. Endothelial receptor-mediated binding of glucose-modified albumin is associated with increased monolayer permeability and modulation of cell surface coagulant properties. *J Exp Med* **1989**, 170:1387-407
- **Estelles A**, Aznar J, Tormo G, Sapena P, Tormo V, España F. influence of a rehabilitation sports programme on the fibrinolytic activity of patients after myocardial infarction. *Thromb Res* **1989**; 55:203-212
- **Esterbauer H**, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med* **1992**; 13:341-390
- **Esterbauer H**, Striegl G, Puhl H, Rotheneder M. Continuous monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. *Free Radic Res Commun* **1989**; 6:67-75
- **Etingin OR**, Hajjar DP, Hajjar KA, Harpel PC, Nachman RL. Lipoprotein(a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cell. *J Biol Chem* **1991**; 226:2459-2465
- **Festa A**, D'Agostino R, Mykkänen L, Tracy R, Haffner SM. Low-density lipoprotein particle size is inversely to plasminogen activator inhibitor-1 levels. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1999**; 19:605-610
- **Fieseler HG**, Armstrong VW, Wieland E. Serum Lp(a) concentrations are unaffected by treatment with the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin: result of a 2-year investigation. *Clin Chim Acta* **1991**; 204:291-300
- **Fless GM**, Synder LM, Scanu AM. Enzyme-linked immunoassays for Lp(a). *J Lipid Res* **1989**; 30: 651-662
- **Föger B**, Wohlfarter T, Ritsch A, Lechleitner M, Miller CH, Dienstk A, Pastch JR. Kinetics of lipids, apolipoproteins, and cholesteryl ester transfer protein in plasma after a bicycle marathon. *Metabolism* **1994**; 43:633-639
- **Folsom AR**, Wu KK, Rosamond WD, Sharret AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* **1997**; 96:1102-1108
- **Folsom AR**, Eckfeldt JH, Weitzman S, Ma J, Chambless LE, Barnes RW, Cram KB, Hutchinson RG. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Relation of carotid artery wall thickness in diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. *Stroke* **1994**; 25:66-73

- **Folsom AR**, Wu KK, Davis CE, Conlan MG, Sorlie PD, Szklo M. Population correlates of plasma fibrinogen and factor VII, putative cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* **1991**; 91:191-205
- **Forrest KYZ**, Becker DJ, Kuller LH, Wolfsom SK, Orchard TJ. Are predictors of coronary heart disease in type 1 diabetes the same? A prospective study. *Atherosclerosis* **2000**; 148:159-169
- **Frey I**, Baumstark MW, Berg A. Acute and delayed effects of prolonged exercise on serum lipoproteins. I. Concentration and composition of high density lipoprotein subfractions. *Eur J Appl Physiol* **1993**; 66:521-525
- **Friedlander Y**, Kidron m, Caslake M, Lamb T, McConnell M, Bar-On H. Low density lipoprotein particle size and risk factors of insulin resistance syndrome. *Atherosclerosis* **2000**, 148:141-149
- **Fujimoto WY**, Abbate SL, Kahn SE, Hokanson JE, Brunzell JD. The visceral obesity syndrome in Japanese-American men. *Obesity Res* **1994**; 2:364-371
- **Fujishima M**, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Yoshitake T. Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: the Hisayama Study. *Diabetes* **1996**; 45(Suppl. 3):S14-S16
- **Fuller JH**, Shipley MJ, Rosse G, Jarrett RJ, Keen H. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycemia: the Whitehall Study. *Br Med J* **1983**; 287:867-870
- **Gabat S**, Keller C, Kempe HP, Amiral J, Ziegler R, Ritz E, Bergis GH, Wahl P, Nawroth P. Plasma thrombomodulin: a marker for microvascular complications in diabetes mellitus. *Vasa* **1996**; 25:233-241
- **Gabazza EC**, Takeya H, Deguchi H, Sumida Y, Taguchi O, Murata K, Nakatani K, Yano Y, Mohri M, Sata M, Shima T, Nishioka J, Suzuki K. Protein C activation in NIDDM patients. *Diabetologia* **1996**; 39:1455-1461
- **Galajda P**, Martinka E, Mokán M, Kubisz P. Endothelial markers in diabetes mellitus. *Thromb Res* **1997**; 85:63-65
- **Gall MA**, Rossing P, Hommel E, Voldsgaard AI, Andersen P, Nielsen FS, Dyeberg J, Parving HH. Apolipoprotein(a) in insulin-dependent diabetic patients with and without nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* **1992**; 52:513-522
- **Gardner CD**, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* **1996**; 276:875-881

- **Gaubatz JW**, Ghanem KI, Guevara J, Nava ML, Pastch W, Morrises JD. Polymorphic forms of human apolipoprotein(a): Inheritance and relationship with plasma lipoprotein(a) concentration. *Atherosclerosis* **1991**; 91:63-72
- **Gillum RF**, Taylor HL, Anderson J. Longitudinal study of exercise tolerance, breathing response, blood pressure and blood lipids in young men. *Arteriosclerosis* **1981**;1:455-462
- **Gimbrone MA Jr.** Vascular endothelium in health and disease. *Molecular cardiovascular medicine*. Haber E (editor). New York, NY: Scientific American Medicine **1995**; 75(6): 67B-70B
- **Goldberg RJ**, Larson M, Levy D. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women: the Framingham Study. *Arch Intern Med* **1996**; 156:505-509
- **Goldstein JL**, Ho YK, Basu SK, Brown MS. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA* **1979**; 76: 333-337
- **Goodfellow J**, Ramsey MW, Luddington LA, Jones CJ, Cloates PA, Dunstan F, Lewis MJ, Owens DR, Henderson AH. Endothelium and inelastic arteries: an early marker of vascular dysfunction in non-insulin dependent diabetes. *Br Med J* **1996**; 312: 744-745
- **Grant PJ**. The effects of medium-dose metformin therapy on cardiovascular risk factors in patients with type II diabetes. *Diabetes Care* **1996**; 19:64-66
- **Griffin BA**, Freeman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ, Shepherd J. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* **1994**; 106:241-253
- **Gruden G**, Olivetti C, Taliano C, Furlani D, Gambino R, Pagano P, Cavallo-Perin P. Liprotein(a) after acute exercise in healthy subjects. *Int J Clin Lab Res* **1996**; 26:140-141
- **Gruden G**, Pagano G, Romagnoli R, Frezet D, Olivetti C, Cavallo-Perin P. Thrombomodulin levels in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Diabet Med* **1995**;12: 258-260
- **Grundy SM**, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* **1999**; 100:1134-1146
- **Grundy SM**. Atherogenic dyslipidemia: lipoprotein abnormalities and implications for therapy. *Am J Cardiol* **1995**; 75:45B-52B

- **Gugliucci A**, Menini T, Stahl AJC. Susceptibility to copper-enhanced autoxidation of VLDL+LDL fractions from diabetic patients. *Biochem Mol Biol Int* **1994**; 32:139-147
- **Gugliucci Creriche A**, Stahl AJC. Glycation and oxidation of human low density lipoproteins reduces heparin binding and modifies charge. *Scand J Clin Lab Invest* **1993**; 53:125-132
- **Guillaudeau PJ**, Peynet J, Chanson P, Legrand A, Altman JJ, Poupon J. Lipoprotein(a) in diabetic patients with and without chronic renal failure. *Diabetes Care* **1992**; 15:976-979
- **Gurakar A**, Hoeg JM, Kostner G, Papadopoulos N, Brewer HB. Levels of lipoprotein(a) decline with neomycin and niacin treatment. *Atherosclerosis* **1985**; 57:293-301
- **Haaber AB**, Kofoed-Enevoldsen A, Jensen T. The prevalence of hypercholesterolemia and its relationship with albuminuria in insulin-dependent diabetic patients. An epidemiological study. *Diabet Med* **1992**; 9:557-561
- **Haberland ME**, Fless GM, Scanu AM, Fogelman AM. Malondialdehyde modification of lipoprotein(a) produces avid uptake by human monocyte-macrophages. *J Biol Chem* **1992**; 267:4143-4151
- **Haffner SM**, Gruber K, Aldrete G, Tuttle K. Increased Lp(a) concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol* **1992c**; 3:1156-1162
- **Haffner SM**, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* **1998**; 339:229-234
- **Haffner SM**, Mitchell BD, Stern MP, Hazuda HP. Macrovascular complications in Mexican Americans with type II diabetes. *Diabetes Care* **1991**; 14:665-671
- **Haffner SM**, Morales PA, Stern MP, Gruber MK. Lp(a) concentration in NIDDM. *Diabetes* **1992d**; 41:267-272
- **Haffner SM**, Moss SE, Klein BE, Klein R. Lack of association between lipoprotein(a) concentrations and coronary heart disease mortality in diabetes: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy. *Metabolism* **1992b**; 41:194-197
- **Haffner SM**, Mykkänen L, Robbins D, Valdez R, Miettinen H, Howard BV, Stern MS, Bowsher R. A preponderance of small, dense LDL is associated with specific insulin, proinsulin and the components of the insulin resistance syndrome. *Diabetologia* **1995**; 38:1328-1336

- **Haffner SM**, Tuttle KR, Rainwater DL. Lack of change of lipoprotein(a) concentration with improved glycemic control in subjects with type II diabetes. *Metabolism* **1992a**; 41:116-120
- **Hagberg JM**, Montain ST, Martin WH 3rd, Ehsani AA. Effect of exercise training in 60-to 69-year-old persons with essential hypertension. *Am J Cardiol* **1989**; 64:348-353
- **Halbert JA**, Silagy CA, Finucane P, Whitters RP, Hamford PA. Exercise training and blood lipids in hyperlipidemic and normolipidemic adults: a meta-análisis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr* **1999**;53:514-522
- **Halle M**, Berg A, Konig D, Keul J, Baumstark MW. Differences in the concentration and composition of low-density lipoprotein subfraction particles between sedentary and trained hypercholesterolemic men. *Metabolism* **1997**; 46:186-191
- **Halle M**, Berg A, von Stein T, Baumstark MW, Konig D, Keul J. Lipoprotein(a) in endurance athletes, power athletes, and sedentary controls. *Med Sci Sports Exerc* **1996**; 28:962-966
- **Haller H**. Endothelial function. General considerations. *Drugs* **1997**; 53 S1: 1-10
- **Hambrecht R**, Hillbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, Schuler G. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *J Am Coll Cardiol* **2000a**; 35: 706-713
- **Hambrecht R**, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *New Engl J Med* **2000b**; 342: 454-460
- **Hamsten A**, De Faire U, Walldius G, Dahlen G, Szamosi A, Landou C, Blombäck M, Wiman B. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* **1987**; ii(8549):3-9
- **Hanefeld M**, Fischer S, Julius J, Schwanebeck H, Schmechel H, Ziegelsch HJ, Lindner J. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11 year follow-up. *Diabetologia* **1996**; 39:1577-1583
- **Haskell WL**. The influence of exercise on the concentrations of triglyceride and cholesterol in human plasma. *Exerc Sport Sci Rev* **1984**;12:205-244
- **Heath GW**, Gavin JR, Hinderliter JM, Hagberg JM, Bloomfield SA, Holloszy JO. Effects of exercise and lack of exercise on glucose tolerance and insulin sensitivity. *J Appl Physiol* **1983**; 55:512-517

- **Heinrich J**, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Result from the PROCAM study in healthy men. *Circulation* **1991**; 84:613-617
- **Hellsten G**, Bomank K, Hallmans G, Dahlen G. Lipids and endurance physical activity. *Atherosclerosis* **1989**; 75:93-94
- **Henriksen T**, Mahoney EM, Steinberg D. Enhanced macrophage degradation of biologically modified low density lipoprotein. *Arteriosclerosis* **1983**; 3:149-159
- **Higashi Y**, Sasaki S, Kurisu S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of the endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* **1999**; 100: 1194-1202
- **Hiraga T**, Kobayashi T, Okubo M, Nakanishi K, Sugimoto T, Ohashi Y, Murase T. Prospective study of lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* **1995**; 18:241-244
- **Hirano T**, Oi K, Sakai S, Kashiwazaki K, Adachi M, Yoshino G. High prevalence of small dense LDL in diabetic nephropathy is not directly associated with kidney damage: a possible role of postprandial lipemia. *Atherosclerosis* **1998**; 141:77-85
- **Hirooka Y**, Egashira K, Imaizumi T, Tagawa T, Kai H, Sugimachi M, Takeshita A. Effect of L-arginine on acetylcholine-induced endothelium-dependent vasodilation differs between the coronary and forearm vasculature in humans. *J Am Coll Cardiol* **1994**, 24: 948-955
- **Hodis HN**, Krams DM, Avogaro P, Bittolo-Bon G, Cazzolato G, Hwang J, Peterson, Sevanian A. Biochemical and cytotoxic characteristics of an in vivo circulating oxidized low density lipoprotein (LDL-). *J Lipid Res* **1994**; 35:669-677
- **Hoffman MA**, Kohl B, Zumbach MS, Borcea V, Bierhaus A, Henkels M, Amiral J, Schmidt AM, Fiehn W, Ziegler R, Wahl P, Nawroth PP: Hyperhomocyst(e)inemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care* **1998**; 21:841-848
- **Holloszy JO**, Schultz J, Kusnierkiewicz J, Hagberg JM, Ehsani AA. Effects of exercise on glucose tolerance and insulin resistance. *Acta Med Scan Suppl* **1986**; 711: 55-65
- **Holme I**, Urdal P, Anderssen S, Hjiermann I. Exercise-induced increase in lipoprotein(a). *Atherosclerosis* **1996**; 122:97-104

- **Honkola A**, Forsén T, Eriksson J. Resistance training improves the metabolic profile in individuals with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetol* **1997**, 93:127-135
- **Hort PF**. Intermediate reactions in the coagulation of blood with tissue thromboplastin. *Scand J Clin Lab Invest* **1957**; 9 (Suppl 27): 1-182
- **Houmard JA**, Bruno NJ, Bruner RK, McCammon MR, Israel RG, Barakat HA. Effects of exercise training on chemical composition of plasma LDL. *Arterioscler Thromb VAsc Biol* **1994**; 14:325-330
- **Howard BV**. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* **1987**; 28:613-628
- **Hubert HB**, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* **1983**; 67:968-977
- **Hubinger L**, Mackinon LT, Lepre F. Lipoprotein(a) [Lp(a)] levels in middle-aged male runners and sedentary controls. *Med Sci Sports Exerc* **1995**; 27:490-496
- **Hubinger L**, Mackinon LT. The effect of endurance training on lipoprotein(a) [Lp(a)] levels in middle aged males. *Med Sci Sports Exerc* **1996**; 28:757-764
- **Hubinger LM**, Mackinnon LT, Barber L. The acute effects of treadmill running on lipoprotein(a) levels in males and females. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **1987**; 37:243-254
- **Huvers FC**, De Leeuw PW, Houben AJ, De Haan CH, Hamulyak K, Schouten H, Wolffenbuttel BH, Schaper NC. Endothelium-dependent vasodilatation, plasma markers of endothelial function, and adrenergic vasoconstrictor responses in type 1 diabetes under near-normoglycemic conditions. *Diabetes* **1999**; 48:1300-1307
- **Inukai T**, Fujiwara Y, Tayama K, Aso Y, Takemura Y. Clinical significance of urinary and serum thrombomodulins in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* **1996**; 33:99-104
- **Ishii H**, Majerus PW. Thrombomodulin is present in human plasma and urine. *J Clin Invest* **1985**; 76:2178-2181
- **Ishii H**, Uchiyama H, Kazama M. Soluble thrombomodulin antigen in conditioned medium is increased by damage of endothelial cells. *Thromb Haemost* **1990**; 63: 157-62.
- **Israel RG**, Sullivan MJ, Marks RH, Cayton RS, Chenier TC. Relationship between cardiorespiratory fitness and lipoprotein(a) in men and women. *Med Sci Sports Exerc* **1994**; 26:425-431

- **Ito H**, Harano Y, Suzuki M, Hattori Y, Takeuchi M, Inada H, Inoue J, Kawamori R, Murase T, Ouchi Y, Umeda F, Nawata H, Orimo H Risk factor analyses for macrovascular complication in nonobese NIDDM patients. Multiclinical Study for Diabetic Macroangiopathy (MSDM). *Diabetes* **1996**; 45(Suppl 3):S19-23
- **Iwashima Y**, Sato T, Watanabe K, Ooshima E, Hiraishi S, Ishii H, Kazama M, Makino I. Elevation of plasma thrombomodulin level in diabetic patients with early diabetic nephropathy. *Diabetes* **1990**; 39: 983-88.
- **Jager A**, van Hinsberg VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Yudkin JS, Nijpels G, Jaqueline M, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects: the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1999**; 19:3071-3077
- **James RW**, Pometta D. Differences in protein subfraction composition and distribution between type I diabetic men and control subjects. *Diabetes* **1990**; 39:1158-1164
- **Janson PA**, Jubelirer SJ, Weinstein MJ, Deykin D. Treatment of the bleeding tendency in uremia with cryoprecipitate. *N Engl J Med* **1980**; 303:1318-1322
- **Jansson JH**, Nilsson TK, Johnson O. von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J* **1991**; 66:351-355
- **Jansson JH**, Norberg B, Nilsson TK. Impact of acute phase on concentrations of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in plasma after deep-vein thrombosis or open-heart surgery. *Clin Chem* **1989**; 35:1544-1545
- **Jansson JH**, Olofsson BO, Nilsson TK. Predictive value of tissue plasminogen activator mass concentration on long term mortality in patients with coronary artery disease. A 7 year follow up. *Circulation* **1993**; 88:2030-2034
- **Jauhiainen M**, Koskinen P, Ehnholm C, Frick MH, Mäntäri M, Manninen V. Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk: a nested case-control study of the Helsinki Heart Study participants. *Atherosclerosis* **1991**; 89:59-67
- **Jenkins AJ**, Steele JS, Junus ED, Santamaria JD, Best JD. Plasma apolipoprotein(a) is increased in type II (non-insulin-dependent) diabetic patients with albuminuria. *Diabetologia* **1992**; 35:1055-1059

- **Jenner JL**, Ordovas JM, Lamon-Fava S, Schaefer MM, Wilson PWF, CAstelli WP, Schaeffer EJ. Effects of age, sex and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. the Framingham offspring study. *Circulation* **1993**; 87:1135-1141
- **Jensen T**, Bjerre-Knudsen J, Feldt-Rasmussen B, Deckert T. Features of endothelial dysfunction in early diabetic nephropathy. *Lancet* **1989**; 1 (8636): 461-463
- **Jensen T**, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A, Deckert T. Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia* **1987**; 30:144-148
- **Johnstone MT**, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* **1993**;88:2510-2516
- **Joven J**, Vilella E. Serum levels of lipoprotein(a) in patients with well controlled non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* **1991**; 265:1113-1114
- **Juhan-Vague I**, Aillaud MF, Alessi MC, Vague P, Rudnichi A, Safar M, Bard JM, Eschwege E. Fibrinolytic anomalies associated with insulin resistance. Effect of Metformin. Result of the BIGPRO trial. *Fibrinolysis* **1994**; 8(suppl 1):20-28
- **Juhan-Vague I**, Alessi MC, Vague P. Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherotrombosis. *Diabetologia* **1991**; 34:457-462
- **Juhan-Vague I**, Pyke SDM, Alessi MCh, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *Circulation* **1996**; 94:2057-2063
- **Juhan-Vague I**, Thompson SG, Jespersen J. Involvement of hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. *Arterioscler Thromb* **1993**; 13:1865-1873
- **Jurgens G**, Taddei-Peters WC, Koltringer P, Petek W, Chen Q, Greilberger J, Macomber PF, Butman BT, Stead AG, Ransom Jh. Lipoprotein(a) serum concentration and apolipoprotein(a) phenotype correlate with severity and presence of ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* **1995**; 26:1841-1848

- **Kahn SE**, Larson VG, Beard JC, Cain KC, Fellingham GW, Schwartz RS, Veith RC, Stratton JR, Cerqueira MD, Abrass IB. Effect of exercise on insulin action, glucose tolerance, and insulin secretion in aging. *Am J Physiol* **1990**; 258:E937-943
- **Kamikura Y**, Wada H, Yamada A, Shimura M, Hiyoyama K, Shiku H, Tanigawa M, Nishikawa H, Yamada N, Isaka N, Nakano T, Kumeda K, Kato H. Increased tissue factor pathway inhibitor in patients with acute myocardial infarction. *Am J Hematol* **1997**; 55:183-187
- **Kannel WB**, McGree DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* **1979**; 241:2035
- **Kannel WB**. Lipids, diabetes and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* **1985**; 110:1100-1107
- **Kantor MA**, Cullinane EM, Herbert PN, Thompson PD. Acute increase in lipoprotein lipase following prolonged exercise. *Metabolism* **1984**; 33:453-457
- **Kantor MA**, Cullinane EM, Sady SP, Herbert PN, Thompson PD. Exercise acutely increases high-density lipoprotein-cholesterol and lipoprotein lipase activity in trained and untrained men. *Metabolism* **1987**; 36:188-192
- **Kapelrud H**, Bangstad HJ, Dahl-Jorgensen K, Berg K, Hanssen KF. Serum Lp(a) lipoprotein concentrations in insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Br Med J* **1991**; 303:675-678
- **Kario K**, Matsuo T, Kobayashi H, Matsuo M, Sakata T, Miyata T. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1995**; 15: 1114-20
- **Kato K**, Yamada D, Midorikawa S, Sato W, Watanabe T. Improvement by insulin-sensitizing agent, troglitazone, of abnormal fibrinolysis in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* **2000**; 49:662-665
- **Kennedy AL**, Lappin TRJ, Lavery TD, Hadden DR, Weaver JA. Relation of high-density lipoprotein cholesterol concentration to type of diabetes and its control. *Br Med J* **1978**; 2:1191-1194
- **King DS**, Dalsky GP, Clutter WA, Young DA, Staten MA, Cryer PE, Holloszy JD. Effects of exercise and lack of exercise on insulin sensitivity and responsiveness. *J Appl Physiol* **1988**; 64:1942-1946

- **Kirk G**, Elhadd TA, Robb R, McLaren N, Stonebridge P, Belch JJF. Soluble E-selectin levels in diabetic patients with severe peripheral arterial occlusive disease (PAOD). *Blood Coagul Fibrinol* **1996**; 7:2
- **Klausen IC**, Schmidt EB, Lervanf EE, Gerdes LU, Ditzel J, Faergeman O. Normal lipoprotein(a) concentrations and apolipoprotein(a) isoforms in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* **1992**; 22:538-541
- **Klein R**. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* **1995**; 18:258-268
- **Klimov AN**, Gurevich VS, Nikiforova AA, Shatilina LV, Kuzmin AA, Plavinsky SL, Teryukova NP. Antioxidative activity of high density lipoproteins in vivo. *Atherosclerosis* **1993**; 100:13-18
- **Knöbl P**, Schernthaner G, Schnack C, Pietschmann P, Griesmacher A, Prager R, Muller M. Thrombogenic factors are related to urinary albumin excretion rate in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* **1993**; 36:1045-1050
- **Koivisto VA**, DeFronzo RA. Exercise in the treatment of type II diabetes. *Acta Endocrinol Suppl* **1984**; 262: 107-111
- **Koivisto VA**, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, Idzior-Walus B. EURODIAB IDDM complications study group. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. *Diabetes Care* **1996**; 19:689-697
- **Koivisto VA**, Yki-Jarvinen H, De Fronzo RA. Physical training and insulin sensitivity. *Diabetes Metab Rev* **1986**, 1:445-481
- **Kokkinos PF**, Narayan P, Collieran J, Pittaras A, Notargiacomo A, Reda D, Papademetriou V. Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension. *N Engl J Med* **1995**; 333:1462-1467
- **Kokkinos PF**, Narayan P, Fletcher RD, Tsagadopoulos D, Papademetriou V. Effects of aerobic training on exaggerated blood pressure response to exercise in African-American with severe systemic hypertension treated with indapamide + verapamil + enalapril. *Am J Cardiol* **1997**; 79:1424-1426
- **Krauss RM**, Blanche PJ. Detection and quantitation of LDL subfractions. *Curr Opin Lipidol* **1992**; 3:337-383

- **Krauss RM**, Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma low-density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res* **1982**; 23:97-104
- **Krauss RM**, Dreon DM. Low-density-lipoprotein subclasses and response to a low-fat diet in healthy men. *Am J Clin Nutr* **1995**; 62:478S-487S
- **Krolewski AS**, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, Rand LI. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* **1987**; 59:750-755
- **Krotkiewsky M**, Mandroukas K, Sjostrom L. Effects of long-term physical training on body fat, metabolism, and blood pressure in obesity. *Metabolism* **1979**; 28:650-658
- **Kruszynska YT**, Yu JG, Olefsky JM, Sobel BE. Effects of troglitazone on blood concentrations of plasminogen activator inhibitor-1 in patients with type 2 diabetes and in lean and obese normal subjects. *Diabetes* **2000**; 49:633-639
- **Kuhala UM**, Kaprio J, Sarna S, Koskenvuo M. Relationship of leisure-time activity and mortality: the Finnish Twin Cohort. *JAMA* **1994**; 330:1549-1554
- **Kuusisto J**, Mykkanen L, Pyörälä K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* **1994**; 43:960-967
- **Laakso M**, Lehto S. Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis* **1998**, 137(Supl.):S65-S73
- **Laakso M**, Pyörälä K. Adverse effects of obesity on lipid and lipoprotein levels in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism* **1990b**; 39:117-122
- **Laakso M**, Sarlund H, Mykkänen L. Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Arteriosclerosis* **1990a**; 10:223-231
- **Laakso M**, Vuotilainen E, Sarlund H, Aro A, Pyörälä K, Penttilä I. Inverse relationship of serum HDL and HDL₂ cholesterol to C-peptide level in the middle-aged insulin-treated diabetes. *Metabolism* **1985**; 34:715-720
- **Laakso M**. Epidemiology of diabetes dyslipidemia. *Diabetes Rev* **1995**; 3:408-422
- **Lahdenperä S**, Sane T, Vuorinen-Markkola H, Knudsen P, Taskinen M-R. LDL particle size in mildly hypertriglyceridemic subjects: no relation to insulin resistance or diabetes. *Atherosclerosis* **1995**; 113:227-236

- **Lakka TA**, Salonen JT. Physical activity and serum lipids – a cross-sectional population study in eastern Finish men. *Am J Epidemiol* **1992**; 136:806-818
- **Lamarche B**, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Després J-P. Small, low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Québec Cardiovascular Study. *Circulation* **1997**; 95:69-75
- **Lamberts J**, Aarsen M, Donker AJM, Stehouwer CDA. Endothelium-dependent and independent vasodilation of large arteries in normoalbuminuric insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1996**; 16:705-711
- **Lamon-Fava S**, Fischer EC, Nelson ME, Evans WJ, Millar JS, Ordovas JM, Schaeffer EJ. Effect of exercise and menstrual cycle status on plasma lipids, low density lipoprotein particle size, and apolipoproteins. *J Clin Endocrinol Metab* **1989a**; 38: 921-925
- **Lamon-Fava S**, Jimenez D, Christian JC , Reda D, Papademetriou V. The NHLBI twin study: heritability of apolipoprotein A-I, B, and low density lipoprotein subclasses and concordance for lipoprotein(a). *Atherosclerosis* **1991**; 91:97-106
- **Lamon-Fava S**, McNamara JR, Farber HW, Hill NS, Schaefer EJ. Acute changes in lipid, lipoprotein, apolipoprotein and low-density lipoprotein particle size after an endurance triathlon. *Metabolism* **1989b**; 38:921-925
- **Lampman RM**, Schteingart DE, Santinga JT, Savage PJ, Hydrick CR, Bassett DR, Block WD. The influence of physical training on glucose tolerance, insulin sensitivity, and lipid and lipoprotein concentrations in middle-aged hypertriglyceridemia, carbohydrate intolerant men. *Diabetologia* **1987**; 30:380-385
- **Lavrencic A**, Salobir BG, Keber I. Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the polymetabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2000**; 20:551-555
- **Lawson ML**, Herstein CG, Tsui E, Zinman B. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **1999**; 22, s2:B35-39
- **Lehmann R**, Kaplan V, Bingisser R, Bloch KE, Spinas GA. Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in IDDM. *Diabetes Care* **1997**; 20:1603-1611
- **Lehmann R**, Vokac A, Niedermann K, Agosti K, Spinas GA. Loss of abdominal fat and improvement of the cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM. *Diabetologia* **1995**; 38:1313-1319

- **Lehto S**, Pyörälä K, Miettinen H, Ronnema T, Palomaki P, Tuomilehto J, Laakso M. Myocardial infarct size and mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* **1994**; 236:291-297
- **Lehto S**, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Poor glycemic control predicts coronary heart disease events in patients with type 1 diabetes without nephropathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1999**; 19:1014-1019
- **Lehto S**, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Risk factors predicting lower extremity amputations in patients with NIDDM. *Diabetes Care* **1996a**; 19:607-612
- **Lehto S**, Ronnemaa T, Haffner SM, Pyorala K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes* **1997**; 46:1354-1359
- **Lehto S**, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke* **1996b**; 27:63-68
- **Leon AS**, Rice T, Mandel S, Després JP, Bergeron J, Gagnon J, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C. Blood lipid response to 20 weeks of supervised exercise in large biracial population: the heritage family study. *Metabolism* **2000**; 49:513-520
- **Lesnik P**, Vonica A, Guerin M, Moreau M, Chapman MJ. Anticoagulant activity of tissue factor pathway inhibitor in human plasma is preferentially associated with dense subpopulations of LDL and HDL and with Lp(a). *Atheroscler Thromb* **1993**; 1066-1075
- **Leurs PB**, van Oerle R, Hamulyak K, Wolffenbittel BHR. Tissue factor pathway inhibitor activity in patients with IDDM. *Diabetes* **1995**; 44: 80-84
- **Leurs PB**, van Oerle R, Wolffenbittel BHR, Hamulyak K. Increased tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and coagulation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Thromb Haemost* **1997**; 77: 472-476
- **Levitsky L**, Scanu A, Gould SH. Lipoprotein(a) levels in black and white children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* **1991**; 14:283-287
- **Levy D**, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* **1990**; 322: 1561-1566

- **Lewis TV**, Dart AM, Chin-Dusting JP, Kingwell BA. Exercise training increases basal nitric oxide production from the forearm in hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1999**; 19:2782-2787
- **Lieberman EH**, Gerhard MD, Uehata A, Walsh BW, Selwyn AP, Ganz P, Yeung AC, Creager MA. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* **1994**; 121:936-941
- **Ligtenberg PC**, Hoekstra JBL, Bol E, Zonderland ML, Erckelers DW. Effect of physical training on metabolic control in elderly type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Sci* **1997**; 93: 127-135
- **Lin X**, El-Sayed MS, Waterhouse J, Reilly T. Activation and disturbance of blood haemostasis following strenuous physical exercise. *Int J Sports Med* **1999**; 20:149-153
- **Lindahl AK**. Tissue factor pathway inhibitor: from unknown coagulation inhibitor to a major antithrombotic principle. *Cardiovascular Research* **1977**;33:286-291
- **Lloyd CE**, Kuller LH, Ellis D, Becker DJ, Wing RR, Orchard T. Coronary artery disease in IDDM. Gender differences in risk factors but not risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1996**; 16:720-726
- **Lobo RA**, Notelovitz M, Bernstein L, Khan FY, Ross RK, Paul WL. Lp(a) lipoprotein: Relationship to cardiovascular disease risk factors, exercise, and estrogen. *Am J Obstet Gynecol* **1992**; 166:1182-1190
- **Lopes-Virella MF**, Wohltmann HJ, Loadholt CB, Buse MG. Plasma lipids and lipoproteins in young insulin-dependent diabetic patients: relationship with control. *Diabetologia* **1981**; 21:216-223
- **Lorenzi M**, Cagliero E, Toledo S. Glucose toxicity for human endothelial cells in culture: delayed replication, disturbed cell cycle, and accelerated death. *Diabetes* **1985**; 34: 621-627
- **Loscalzo J**, Braunwald E. Tissue plasminogen activator. *N Engl J Med* **1988**; 319:925-931
- **Löwel H**, Koenig W, Engel S, Hörmann A, Keil U. The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of a population-based myocardial register follow-up study. *Diabetologia* **2000**; 43:218-226
- **Lupu C**, Lupu F, Dennehy U, Kakkar W, Scully MF. Thrombin induces the redistribution and acute release of tissue factor pathway inhibitor from specific granules within human endothelial cell in culture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1995**; 15: 2055-2061
- **Luscher TF**, Noll G. Endothelial function as an end-point in interventional trials: concepts, methods and current data. *J Hypertens* **1996**;14 (Suppl 2) S111-119

- **MacAuley D**, McCrum EE, Stott G, Evans AE, Mc Roberts B, Boreham CA, Sweeney K, Trinick TR. Physical activity, lipids, apolipoproteins, and Lp(a) in the Northern Ireland health and activity survey. *Med Sci Sports Exerc* **1996**; 28:720-736
- **Maeda S**, Okuno M, Abe A, Noma A. Lack of effect of probucol on serum lipoprotein(a) levels. *Atherosclerosis* **1989**; 79:267-269
- **Maggi E**, Chiesa R, Melissano G, Castellano R, Astore D, Grossi A, Finardi G, Bellomo G. LDL oxidation in patients with severe carotid atherosclerosis. A study of in vitro oxidation markers. *Arterioscler Thromb* **1994**, 14:1892-1899
- **Magriples U**, Hsu CD, Chan DW, Nickless N, Copel JA. Circulating thrombomodulin levels and clinical correlates in pregnant woman. *Am J Perinatol* **1997**; 14:605-608
- **Maher VGM**, Brown BG. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* **1995**; 6:229-235
- **Mak KH**, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG, Califf RM, Topol EJ. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* **1993**; 30:1606-1610
- **Mäkimattila S**, Virkamäki A, Groop PH, Cockcroft J, Utriainen T, Fagerudd J, Yki-Järvinen H. Chronic Hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* **1996**; 94:1276-1282
- **Malgaretti N**, Acquati F, Magnaghi P, Bruno L, Pontoglio M, Rocchi M, Saccone S, Della Valle G, D'Urso M, LePaslier D. Characterization by yeast artificial chromosome cloning of the linked apolipoprotein(a) and plasminogen genes and identification of the apolipoprotein(a) 5' flanking region. *Proc Natl Acad Sci USA* **1992**; 89:11584-11588
- **Malmberg K**. Prospective randomised study of intensive treatment long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin and Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *Br Med J* **1997**; 314:1512-1515
- **Manson JE**, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, Krolewski AS, Rosner B, Arky RA, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of maturity onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* **1991**; 151:1141-1147

- **Manson JE**, Hu FB, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* **1999**; 341:650
- **Manucci PM**. von Willebrand factor: a marker of endothelial damage? *Atheroscler Thromb Vasc Biol* **1998**;18:1359-1362
- **Manzato E**, Zambon A, Lapolla A, Zambon S, Braghetto L, Crepaldi G, Fedele D. Lipoprotein abnormalities in well-treated type II diabetic patients. *Diabetes Care* **1993**; 16:469-475
- **Marasini B**, Cugno M, Bassani C, Stanzani C, Bottaso B, Agostoni A. Tissue-type plasminogen activator and von Willebrand factor plasma levels as markers of endothelial involvement in patients with Raynaud's phenomenon. *Int J Microcirc Clin Exp* **1992**; 11:372-382
- **Marcovina SM**, Zhang ZH, Gaur VP, Albers JJ. Identification of 34 apolipoprotein(a) isoforms: differential expression of apolipoprotein(a) alleles between american blacks and whites. *Biochem Biophys Res Commun* **1993**; 191:1192-1196
- **Marin P**, Anderson B, Krotkiewski M, Bjorntorp P. Muscle fiber composition and capillary density in women and men with NIDDM. *Diabetes Care* **1994**;17:382-386
- **Markovic TP**, Campbell LV, Balasubramanian S, Jenkins AB, Fleury AC, Simons LA, Chisholm DJ. Beneficial effect on average lipid levels from energy restriction and fat loss in obese individuals with or without type 2 diabetes. *Diabetes Care* **1998**, 21:695-700
- **Marth E**, Cazzolato G, Bittolo Bon G, Avogaro P, Kostner GM. Serum concentration of Lp(a) and other lipoprotein parameters in heavy alcohol consumers. *Ann Nutr Metab* **1982**; 26:56-62
- **Martin JE**, Dubbert PM, Cushman WC. Controlled trial of aerobic exercise in hypertension. *Circulation* **1990**; 81: 1560-1567.
- **Maser R**, Usher D, Becker DJ, Drash AL, Kuller LH, Orchard TJ. Lipoprotein(a) concentration show little relationship to IDDM complications in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study Cohort. *Diabetes Care* **1993**; 755-758
- **Maser RE**, Ellis D, Erbey JR, Orchard TJ. Do tissue plasminogen activator- plasminogen activator inhibitor-1 complexes relate to the complications of insulin-dependent diabetes mellitus? Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *J Diabetes Complications* **1997**; 11:243-249
- **Matsuoka T**, Yamasaki Y, Watari T, Kubota M, Kamada T. Serum soluble thrombomodulin as a marker of diabetic macroangiopathy. *Diabetes* **1995**; 18:731

- **Mc Lean JW**, Timlison JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM, Lawn RM. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* **1987**; 300:132-137
- **McGill HC**, McMahan A, Malcolm GT, Oalman MC, Strong JP. Relation of glycohemoglobin and adiposity in youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1995**; 15:431-440
- **McGill JB**, Schneider DJ, Arfken CL, Lucore CL, Sobel BE. Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes* **1994**; 43:104-109
- **McLaren M**, Elhadd TA, Greene SA, Belch JJ. Elevated plasma vascular endothelial growth factor and thrombomodulin in juvenile diabetic patients. *Clin Appl Thromb Hemost* **1999**; 5:21-24
- **McMurray HF**, Parthasarathy S, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoprotein is chemoattractant for human T lymphocytes. *J Clin Invest* **1993**; 92:1004-1008
- **McNamara JR**, Campos H, Ordovas JM, Peterson J, Wilson PWF, Schaefer EJ. Effect of gender, age and lipids status on low density lipoprotein subfraction distribution: results from the Framingham Offspring Study. *Arteriosclerosis* **1987**; 7:483-490
- **Meade TW**, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* **1993**; 342:1076-1079
- **Meigs JB**, Singer DE, Sullivan LM, Dukes KA, D'Agostino RB, Nathan DM, Wagner EH, Kaplan SH, Greenfield S. Metabolic control and prevalent cardiovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM): The NIDDM Patient Outcome Research Team. *Am J Med* **1997**; 102:38-47
- **Messent JW**, Elliot TG, Hill RD, Jarrett J, Keen H, Viberti GC. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus. A twenty-three year follow-up. *Kidney Int* **1992**; 41:836-839
- **Miall W**, Oldham P. Factors influencing arterial blood pressure in the general population. *Clin Sci* **1958**; 17:400-440
- **Miettinen H**, Lehto S, Salomaa V, Mahonen M, Niemela M, Haffner SM, Pyörälä K, Tuomilehto J. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* **1998**; 21:69-75

- **Montgomery HE**, Clarkson P, Nwose OM, Mikailidis DP, Jagroop IA, Dollery C, Moulton J, Benhizia F, Deanfield J, Jub BM, World M, McEwan JR, Winder A, Humpries S. The acute rise in plasma fibrinogen concentration with exercise is influenced by the G₋₄₅₃ -A polymorphism of the β -fibrinogen gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1996**; 16:386-391
- **Morel DW**, Di Corleto PE, Chilsom GM. Endothelial and smooth muscle cells alter low density lipoprotein in vitro by free radical oxidation. *Arteriosclerosis* **1984**; 4:356-364
- **Morikawa Y**, Morikawa A, Makino I. Relationship of thyroid states and serum thrombomodulin (TM) levels in Graves' disease: TM, a possible new marker of the peripheral activity of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* **1993**; (76) 609-614
- **Moro E**, Alessandrini P, Zambon C, Pianetti S, Pais M, Cazzolato G, Bittolo Bon G. Is glycation of low density lipoproteins in type 2 diabetic patients an LDL pre-oxidative condition? *Diabet Med* **1999**; 16:663-669
- **Morris SJ**, Shore AC, Tooke JE. Responses of the skin microcirculation to the acetylcholine and nitroprusside in patients with NIDDM. *Diabetologia* **1995**; 38:1337-1344
- **Morris SJ**, Shore AC. Skin blood flow responses to iontophoresis of acetylcholine and sodium nitroprusside in man: possible mechanisms. *J Physiol* **1996**; 496:531-542
- **Moss SE**, Klein R, Klein BEK. Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes. *Am J Public Health* **1991a**; 81:1158-1162
- **Moss SE**, Klein R, Klein BEK. Incidence of lower extremity amputations in a diabetic population. *Am J Epidemiol* **1991b**(abstract); 134:741
- **Mourier A**, Gautier JF, DeKerviler, Bigard AX, Villette JM, Garnier JP, Duvallet A, Guezennec CY, Cathelinau G, Klimes I, Nagulesparan M. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. *Diabetes Care* **1997**; 20:385-391
- **Moy CS**, Songer TJ, LaPorte RE. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am J Epidemiol* **1993**; 137:74-81
- **Muller JM**, Meyers PR, Laughlin H. Vasodilator responses of coronary resistance arteries of exercise-trained pigs. *Circulation* **1994**; 89:2308-2314

- **Muls E**, Kempen K, Vansant G, Cobbaert C, Saris W. The effects of weight loss and apolipoprotein E polymorphism on serum lipids, apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a). *Int J Obes* **1993**;17:711-716,
- **Mykkänen L**, Kuusisto J, Haffner SM, Laakso M, Austin MA. LDL size and risk of coronary heart disease in elderly men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1999**; 19:2742-2748
- **Myrup B**, Rossing P, Jensen T, Gram J, Klufft C, Jespersen J. Procoagulant activity and intimal dysfunction in IDDM. *Diabetologia* **1995**; 38: 73-78
- **Nagashima K**, Yutani S, Miyake H, Onigata K, Yagi H, Kuroume T. Lipoprotein(a) levels in Japanese children with IDDM. *Diabetes Care* **1993**; 16:846
- **Nakano M**, Furutani M, Shinno H, Ikeda T, Oida K, Ishii H. Elevation of soluble thrombomodulin antigen levels in the serum and urine of streptozotocin-induced diabetes model rats. *Thromb Res* **2000**; 99:83-91
- **Neaton JD**, Wentworth DN, Cutler J, Stamler J, Kuller L. Risk factors for death from different types of stroke. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Ann Epidemiol* **1993**; 3:493-499
- **Neri S**, Bruno CM, Leotta C, D'Amico RA, Pennisi G, Ierna D. Early endothelial alterations in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Clin Lab Res* **1998**; 28(2):100-103
- **Neunteufl T**, Katzentschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D, Bauer P, Weidinger F. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* **1997**; 129:111-118
- **Newman W**, Beall LD, Carson CW, Hunder GG, Graben N, Randhawa ZI, Gopal TV, Wiener-Kronish J, Matthay MA. Soluble E-selectin is found in supernatants of activated endothelial cells and is elevated in the serum of patients with septic shock. *J Immunol* **1993**; 150:644-654
- **Nicoloso G**, Hauert H, Kruithof EKO, van Melle G, Bachmann F. Fibrinolysis in normal subjects: comparison between plasminogen activator inhibitor and other components of the fibrinolytic system. *Thromb Haemost* **1988**; 59:299-303
- **Niebauer J**, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear-stress. *J Am Coll Cardiol* **1996**; 28:1652-1660
- **Nielsen FS**, Voldsgaard AI, Gall MA, Rossing P, Hommel E, Andersen P, Dyerberg J, Parving HH. Apolipoprotein(a) and cardiovascular disease in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy. *Diabetologia* **1993**; 36:438-444

- **Nielsen S**, Schmitz A, Bacher T, Rehling M, Ingerslev J, Mogensen CE. Transcapillary escape rate and albuminuria in Type II diabetes. Effects of short-term treatment with low-molecular weight heparin. *Diabetologia* **1999**;42:60-67
- **Nilsson TK**, Hellsten G, Amiral J. Plasma thrombomodulin concentrations in relation to cardiovascular risk factors in a population sample. *Blood Coagul Fibrinolysis* **1993**; 4:455-458
- **Niskanen L**, Turpeinen A, Penttila I, Uusitupa MI. Hyperglycemia and abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a 15-year follow-up from the time of diagnosis. *Diabetes Care* **1998**; 21:1861-1869
- **Ohkubo Y**, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* **1995**; 28:103-117
- **Oida K**, Takai H, Maeda H, Takahashi S, Tamai T, Nakai T, Miyabo S, Ishii H. Plasma thrombomodulin concentration in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* **1990**; 10:193-196
- **Oldridge NB**, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* **1988**; 260: 945-950
- **Orchard TJ**, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, LaPorte RE, Kuller LH. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* **1990**; 39:361-379
- **Orchard TJ**, Stevens LK, Forrest KYZ, Fuller JH. Cardiovascular disease in insulin dependent diabetes mellitus: similar rates but different risk factors in the USA compared with Europe. *Int J Epidemiol* **1998**; 27:976-983
- **Ostlund RE**, Semenkovich CF, SchechtmanKB. Quantitative relationship between plasma lipids and glycohemoglobin in type 1 diabetes. *Diabetes Care* **1989**; 12:332-336
- **Oyelola OO**, Rufai MA. Plasma lipid, lipoprotein and apolipoprotein profiles in Nigerian university athletes and non-athletes. *Br J Sports Med* **1993**; 27: 271-273
- **Paffenbarger AS**, Hyde RT, Wing AC, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* **1993**; 328:538-545

- **Palinski W**, Ylä-Herttuala S, Rosenfeld E, Buttlar SW, Socher SA, Parthasarathy S, Curtiss LK, Witztum JL. Antisera and monoclonal antibodies specific for epitopes generated during oxidative modification of low density lipoprotein. *Arteriosclerosis* **1990**; 10:325-335
- **Palmer RM**, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* **1988**; 333:664-666
- **Panahloo A**, Mohamed-Ali V, Lane A, Green F, Humphries SE, Yudkin JS. Determinants of plasminogen activator inhibitor 1 activity in treated NIDDM and its relation to a polymorphism in the plasminogen activator inhibitor 1 gene. *Diabetes* **1995**; 44:37-42
- **Panza A**, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension *N Engl J Med* **1990**;323:22-27
- **Páramo JA**, Olavide I, Barba J, Montes R, Panizo C, Muñoz MC, Rocha E. Long-term rehabilitation program favorably influences fibrinolysis and lipid concentrations in acute myocardial infarction. *Haematologica* **1998**; 83:519-524
- **Parks EJ**, German JB, Davis PA, Frankel EN, Kappagoda CT, Rutledge JC, Hyson DA, Scheeman BO. Reduced oxidative susceptibility of LDL from patients participating in an intensive atherosclerosis treatment program. *Am J Clin Nutr* **1998**; 68:778-785,
- **Pedersen O**, Beck-Nielsen h, Heding L. Increased insulin receptors after exercise training in non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **1980**, 302: 886-992
- **Pedrinelli R**, Giampietro O, Carmassi F, Melillo E, Dell'Olmo G, Matteucci E, Talarico L Morale M, De Negri F, Di Bello V. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* **1994**; 344:14-18
- **Pepin JM**, O'Neil JA, Hoff HF. Quantification of apo(a) in human atherosclerotic lesions. *J Lipid Res* **1991**; 32:317-327
- **Pérez A**, Caixàs A, Carreras G, Mauricio D, Pou JM, Serrat J, Gómez-Gerique J, de Leiva A. Lipoprotein compositional abnormalities in type I diabetes: effect of improved glycaemic control. *Diabetes Res Clin Pract* **1997**; 36:83-90
- **Pérez A**, Wägner AM, Carreras G, Giménez G, Sánchez-Quesada JL, Rigla M, Gómez-Gerique JA, Pou JM, de Leiva A. Prevalence and phenotypic distribution of dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus. Effect of glycemic control. *Arch Intern Med* **2000**; 160:2756-2762

- **Pérez A.** Diabetes mellitus insulino-dependiente: relaciones del control glucémico con la frecuencia/grado de hiperlipidemia y con la composición de lipoproteínas. Tesis Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona, **1993**
- **Peter K,** Nawroth p, Conradt T, WeissT, Boehme M, Wunsch A, Allenberg J, Kubler W, Bode C. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, P-selectin, and thrombomodulin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1997**; 17:505-512
- **Peterson CM,** Jones RL, Dupuis A, Levine BS, Berstein R, O'Shea M. Feasibility of improved glucose control in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* **1979**;2:329-335
- **Pigott R,** Dillon LP, Hemingway IH, Gearing AJH. Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* **1992**;187:584-589
- **Plater ME,** Ford I, Dent MT, Preston FE, Ward JD. Elevated von Willebrand factor antigen predicts deterioration in diabetic peripheral nerve function. *Diabetologia* **1996**; 39: 336-43
- **Pober JS,** Cotran RS. Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol Rev* **1990**; 70:427-451
- **Pober JS,** Gimbrone MA,Jr, Lapierre LA, Mendrick DL, Fiers W, Rothlein R, Springer TA. Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumor necrosis factor, and immune interferon. *J Immunol* **1986**; 137:1893-1896
- **Ponjee GA,** Janssen EM, van Wersch JW. Long-term physical exercise and lipoprotein(a) levels in a previously sedentary male and female population. *Ann Clin Biochem* **1995**; 32: 181-185
- **Ponjee GA,** Janssen Em, van Wersch JW. Prolonged endurance exercise and blood coagulation: a 9 month prospective study. *Blood Coagul Fibrinol* **1993**; 4:21-25
- **Powell KE,** Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Ann Rev Public Health* **1987**;8: 253-287
- **Prisco D,** Paniccia R, Bandinelli B, Fedi S, Cellai AP, Liotta AA, Gatteschi L, Giusti B, Colella A, Abbate R, Gensini GF. Evaluation of clotting and fibrynolytic activation after protracted exercise. *Thromb Res* **1998**; 89:73-78
- **Purnell JQ,** Marcovina SM, Hokanson JE, Kennedy H, Cleary PA, Steffes MW, Brunzell JD. Levels of Lipoprotein(a), apolipoprotein B, and lipoprotein cholesterol distribution in IDDM. Results from follow-up in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* **1995**; 1218-1226

-
- **Pyörälä K**, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiological view. *Diabetes Metab Rev* **1987**; 3:463-524
 - **Quin MT**, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* **1987**; 84:2995-2998
 - **Rabini RA**, Fumelli P, Galassi R, Dousset N, Taus M, Ferretti G, Mazzanti L, Curatola G, Solera ML, Valdiguie P. Increased susceptibility to lipid oxidation of low-density lipoproteins and erythrocyte membranes from diabetic patients. *Metabolism* **1994**; 43:1470-1474
 - **Rainwater DL**, MacCluer JW, Stern MP, VandeBerg JL, Haffner SM. Effects of NIDDM on lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) size. *Diabetes* **1994**; 43:942-946
 - **Rainwater DL**. Lipoprotein correlates of LDL particle size. *Atherosclerosis* **2000**; 148:151-158
 - **Ramírez LC**, Arauz-Pacheco C, Lackner C, Albright G, Adams BV, Raskin P. Lipoprotein(a) in diabetes mellitus: relationship to metabolic control. *Ann Intern Med* **1992**; 117:42-47
 - **Rankinen T**, Rauramaa R, Väisänen S, Penttilä I, Saarikoski S, Tuomilehto J, Nissinen A. Inverse relationship between physical activity and plasma fibrinogen in postmenopausal women. *Atherosclerosis* **1993**; 102:181-186
 - **Rankinen T**, Vaisanen S, Penttila I, Rauramaa R. Acute dynamic exercise increases fibrinolytic activity. *Thromb Haemost* **1995**; 73:281-286
 - **Reaven G**, Chen Y-Di, Jeppesen J, Maheux P, Kraus RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin invest* **1993**; 92:141-146
 - **Reitman J**, Vasquez B, Klimes I, Nagulesparan N. Improvement of glucose homeostasis after exercise training in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* **1984**; 7:434-441
 - **Rengstrom J**, Nilsson J, Tornvall P, Landou C, Hamsten A. Susceptibility to low density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis. *Lancet* **1992**; 339:1183-1186
 - **Reverter JL**, Reverter JC, Tàssies D, Rius F, Monteagudo J, Rubiés-Prat J, Escolar G, Ordinas A, Sanmartí A. Thrombomodulin and induced tissue factor expression on monocytes as markers of diabetic microangiopathy: A prospective study on hemostasis and lipoproteins in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hematol* **1997**; 56: 93-99
 - **Rhoads GC**, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Dannenberg AL. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* **1986**; 256:2540-2544

- **Ridker PM**, Hennekens CH, Lindpainter K, Stampfer MJ, Miletich JP. Arterial and venous thrombosis is not associated with the 4G/5G polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor gene in a large cohort of US men. *Circulation* **1997**; 95:59-62
- **Ridker PM**, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* **1993a**; 270:2195-2199
- **Ridker PM**, Vaughan DE, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH. Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet* **1993b**; 341:1165-1168
- **Rigla M**, Wägner AM, Sánchez-Quesada JL, Ordonez-Llanos J, Pérez A. LDL particle size prediction in type 2 diabetes. *Diabetologia* **2000**; 43 (Suppl 1): 1113
- **Rogers MA**, King DS, Hagberg JM, King DS, Hagberg JM, Ehsani AA, Holloszy JO. Effect of 10 days of physical inactivity on glucose tolerance in master athletes. *J Appl Physiol* **1990**; 68: 1833-1837
- **Rogers MW**, Probst MM, Gruber JJ, Berger R, Boone JB. Differential effects of exercise training on blood pressure and cardiovascular responses to stress in borderline hypertensive humans. *J Hypertens* **1996**; 14:1369-1375
- **Rönnemaa T**, Laakso M, Kallio V, Pyörälä K, Marniemi J, Puuka P. Serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins and the excessive occurrence of coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Epidemiol* **1989**; 130:632-645
- **Rönnemaa T**, Marniemi J, Puukka P, Kuusi T. Effects of long-term physical exercise on serum lipids, lipoproteins and lipid metabolizing enzymes in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetes Research* **1988**; 7:79-84
- **Rönnemaa T**, Mattila K, Lehtonen A, Kallio V. A controlled randomized study on the effect of long-term physical exercise on the metabolic control in Type 2 diabetic patients. *Acta Med Scand* **1986**;220:219-224
- **Roshan B**, Tofler H, Weinrauch LA, Gleason RE, Keough JA, Lipinska I, Lee AT, D'Elia JA. Improved glycemic control and platelet function abnormalities in diabetic patients with microvascular disease. *Metabolism* **2000**; 49:88-91
- **Rouy D**, Grailhe P, Nigon F, Chapman J, Angles-Cano E. Lipoprotein(a) impairs generation of plasmin by fibrin-bound tissue-type plasminogen activator. *Arteriosclerosis and Thromb* **1991**; 11:629-638

- **Rubanyi GM**, Polokoff MA. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacological Reviews* **1994**; 46:325-415
- **Rydzewski A**, Sakata K, Kobayashi A, Yamazaki N, Urano T, Takada Y, Takada A. Changes in plasminogen activator inhibitor 1 and tissue-type plasminogen activator during exercise in patients with coronary heart disease. *Haemostasis* **1990**; 20:305-312
- **Sadler JE**. A revised classification of von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* **1994**;71:520-525
- **Sadler JE**. Von Willebrand factor. *J Biol Chem* **1991**; 266:22777-22784
- **Sady SP**, Cullinane EM, Saritelli A, Bernier D, Thompson PD. Elevated high-density lipoprotein cholesterol in endurance athletes is related to enhanced plasma triglyceride clearance. *Metabolism* **1988**; 37:568-572
- **Sady SP**, Thompson PD, Cullinane EM, Kantor MA, Domagala E, Herbert PN. Prolonged exercise augments plasma triglyceride clearance. *JAMA* **1986**; 256: 2552-2555
- **Salomaa V**, Matei C, Alecsik N, Sansores-Garcia L, Folsom AR, Juneja H, Chambless LE, Wu KK. Soluble thrombomodulin as a predictor of incident coronary heart disease and symptomless carotid artery atherosclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: a case-cohort study. *Lancet* **1999**; 353: 1729-1834
- **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. *Circulation* **1995**; 91:1432-1443
- **Salonen JT**, Nyssonen K, Salonen R, Porkkala-Sarataho E, Tuomainen t-PA, Diczfalusy U, Bjorkhem I. Lipoprotein oxidation and progression of carotid atherosclerosis. *Circulation* **1997**; 95:840-845
- **Sánchez-Quesada JL**, Homs-Serradesanferm R, Serrat-Serrat J, Serra-Grima JR, González-Sastre F, Ordóñez-Llanos J. Increase of LDL susceptibility to oxidation occurring after intense, long duration aerobic exercise. *Atherosclerosis* **1995**; 118:297-305
- **Sánchez-Quesada JL**, Jorba O, Payes A, Otal C, Serra-Grima R, González-Sastre F, Ordóñez-Llanos J. Ascorbic acid inhibits the increase in low-density lipoprotein (LDL) susceptibility to oxidation and the proportion of electronegative LDL induced by intense aerobic exercise. *Coron Artery Dis* **1998**; 9:249-255

- **Sánchez-Quesada JL**, Pérez A, Caixàs A, Ordóñez-Llanos J, Carreras G, Payés A, González-Sastre F, de Leiva A. Electronegative low density lipoprotein subform is increased in patients with short-duration IDDM and is closely related to glycaemic control. *Diabetologia* **1996** ;39(12):1469-1476
- **Sánchez-Quesada JL**, Ortega H, Payés-Romero A, Serrat-Serrat J, González-Sastre F, Lasuncion MA, Ordóñez-Llanos. LDL from aerobically-trained subjects shows higher resistance to oxidative modification than LDL from sedentary subjects. *Atherosclerosis* **1997**; 132: 207-213
- **Sandholzer C**, Hallman DM, Saha N, Sigurdson G, Lackner C, Császár A, Boerwinkle E, Utermann G. Effects of the apolipoprotein(a) size polymorphism on the lipoprotein(a) concentration in 7 ethnic groups. *Hum Genet* **1991**; 86:607-614
- **Sandset PM**, Abildgaard U, Larsen ML. Heparin induces release of extrinsic coagulation pathway inhibitor (EPI). *Thromb Res* **1988**; 50, 803-813
- **Sandset PM**, Lund H, Norseth J, Ose L, Abilgaard U. Treatment with HMG-CoA reductase inhibitor in hypercholesterolaemia induces changes in the components of the extrinsic coagulation system. *Arterioscl Thromb* **1991**; 11: 138-145
- **Sandvik L**, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* **1993**; 328:533
- **Savard J**, Despres JP, Marcotte M, Theriault G, Tremblay A, Bouchard C. Acute effects of exercise on human adipose tissue metabolism. *Metabolism* **1987**; 36:480-485
- **Schalkwijk CG**, Poland DC, van Dijk W, Kok A, Emeis JJ, Drager AM, Doni A, van Hinsbergh VW, Stehouwer CD. Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type I diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia* **1999**; 42:351-357
- **Scheer WD**, Boudreau DA, Cook CB. Lipoprotein(a) levels in african-americans with NIDDM. *Diabetes Care* **1996**; 19:1129-1134
- **Schneider SH**, Amorosa LF, Khachaturian AK, Ruderman NB. Studies on the mechanism of improved glucose control during regular exercise in type 2 (non insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* **1984**; 26:355-360
- **Schneider SH**, Khachaturian AK, Amorosa LF, Clemow L, Ruderman NB. Ten-year experience with an exercise-based outpatient life-style modification program in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **1992**; 15 (Suppl.4): 1800-1810

- **Schwartz RS**, Shuman WP, Larson V, Cain KC, Fellingham GW, Beard JC, Kahn SE, Stratton JR, Cerqueira MD, Abrass IB. Effect of intensive endurance exercise training on body fat distribution in young and older men *Metabolism* **1991**;40:545-551
- **Seals DR**, Reiling MJ. Effect of regular exercise on 24-hour arterial pressure in older hypertensive humans. *Hypertension* **1991**; 18:583-592
- **Seals DR**, Silverman HG, Reiling MJ, Davy KP. Effect of regular aerobic exercise on elevated blood pressure in postmenopausal women. *Am J Cardiol* **1997**; 80:49-55
- **Seed M**, O'Connor B, Perombelon N, O'Donnell M, Reaveley D, Knight BL. The effect of nicotinic acid and acipimox on lipoprotein(a) concentration and turnover. *Atherosclerosis* **1993**; 101:61-68
- **Seigneur M**, Dufoure P, Conri C, Constans J, Mercie P, Pruvost A, Amiral J, Midy D, Baste JC, Boisseau MR. Levels of plasma thrombomodulin are increased in atheromatous arterial disease. *Thromb Res* **1993**; 71:423-431
- **Selby JV**, Austin MA, Newman B, Zhang D, Quesenberry CP Jr, Mayer EJ, Krauss RM. LDL subclass phenotypes and the insulin resistance syndrome in women. *Circulation* **1993**; 88:382-387
- **Sessa WC**, Pitchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* **1994**; 74:349-353.
- **Sevanian A**, Asatrian L, Ziouzenkova O. Low density lipoprotein (LDL) modification: basic concepts and relationship to atherosclerosis. *Blood Purif* **1999**; 17:66-78
- **Sevanian A**, Bittolo Bon G, Cazzolato G, Hodis H, Hwang J, Zamburlini A, Mairono M, Ursini F. LDL(-) is a lipid hydroperoxide-enriched circulating lipoprotein. *J Lipid Res* **1997**; 38:419-428
- **Shaw LW**. Effects of a prescribed supervised exercise program on mortality and cardiovascular morbidity in patients after myocardial infarction. The National Exercise and Heart Disease Project. *Am J Cardiol* **1981**; 48:39-46
- **Shimano H**, Takahashi K, Kawakami M, Gotoda T, Harada K, Shimada M, Yazaki Y, Yamada N. Elevated serum and urinary thrombomodulin levels in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* **1994**; 225:89-96
- **Shimano H**, Yamada N, Ishibashi S, Mokuno H, Mori N, Gotoda T, Harada K, Akanuma Y, Murase T, Yazaki Y. Oxidation-labile subfraction of human plasma low density lipoprotein isolated by ion-exchange chromatography. *J Lipid Res* **1991**; 32:763-73

- **Siitonen OI**, Niskanen LK, Laakso M, Siitonen JT, Pyörälä K. Lower-extremity amputations in diabetic and nondiabetic patients. A population-based study in eastern Finland. *Diabetes Care* **1993**;16: 16-20
- **Singer DE**, Nathan DM, Anderson ICM, Wilson PW, Evans JC. Association of GHbA_{1c} with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* **1992**; 41:202-208
- **Singh ATK**, Rainwater DL, Haffner SM, VandeBerg JL, Shelledy WR, Moore PH, Dyer TD. Effect of diabetes on lipoprotein size. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1995**; 15:1805-1811
- **Smith FB**, Lee AJ, Fowkes FGR, Price JF, Rumley A, Lowe GDO. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edimburg Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **1997**; 17:3321-3325
- **Smits P**, Kapma JA, Jacobs MC, Lutterman J, Tien T. Endothelium-dependent vascular relaxation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* **1993**; 42:148-153
- **Sorensen KE**, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest* **1994**; 93:50-55
- **Sorensen KE**, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, Deandfield JE. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial response: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* **1995**; 74:247-253
- **Spector KS**. Diabetic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* **1998**; 21:885-887
- **Stamler J**, Vaccaro O, Neaton J, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* **1993**; 16:434-444
- **Stampfer MJ**, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, Sacks FM, Hennekens CH. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter and risk of myocardial infarction. *JAMA* **1996**; 276:882-888
- **Stehouwer CDA**, Stroes ESG, Hackeng WHL, Mulder PGH, Den Ottolander GJH. Von Willebrand factor and development of diabetic nephropathy in IDDM. *Diabetes* **1991**; 40: 971-976

- **Stein B**, Weintraub WS, Gebhart SSP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, Douglas JS, Morris DC, King SB. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* **1995**; 91:979-989
- **Steinberg D**. Lewis A Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* **1997**; 95:1062-1071
- **Steiner G**. The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS): a study conducted in cooperation with the World Health Organization. The DAIS project Study Group. *Diabetologia* **1996**; 39:1655-1661
- **Steiner M**, Reinhardt KM, Krammer B, Ernst B, Blann AD. Increased levels of soluble adhesion molecules in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus are independent of glycaemic control. *Thromb Haemost* **1994**; 72:979-984
- **Stern MP**, Patterson JK, Haffner SM, Hazuda HP, Mitchell BD. Lack of awareness and treatment of hyperlipidemia in type II diabetes in a community survey. *JAMA* **1989**; 262:360-364
- **Stratton JR**, Chandler WL, Schwartz RS, Cerqueira MD, Levy WC, Kahn SE, Larson VG, Cain KC, Beard JC, Abrassi B. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* **1991**; 83:1692-1697
- **Suehiro T**, Ohguro T, Sumiyoshi R, Yasuoka N, Nakauchi Y, Kumon Y, Hashimoto K. Relationship of low-density lipoprotein particle size to plasma lipoproteins, obesity, and insulin resistance in Japanese men. *Diabetes Care* **1995**; 18:333-338
- **Sumida Y**, Wada H, Fujii M, Mori Y, Nakasaki T, Shimura M, Hiyoyama K, Yano Y, Deguchi K, Shiku H, Adachi Y. Increased soluble fibrin monomer and soluble thrombomodulin levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Blood Coag Fibrinolysis* **1997**; 8: 303-307
- **Suter E**, Hawes MR. Relationship of physical activity, body fat, diet, and blood lipid profile in youths 10-15 yr. *Med Sci Sports Exerc* **1993**; 25:748-754
- **Sutton-Tyrell K**, Evans RW, Meilahn E, Alcorn HG. Lipoprotein(a) and peripheral atherosclerosis in older adults. *Atherosclerosis* **1996**; 122:11-19
- **Suzuki M**, Ohyama Y, Satoh S. Conversion of angiotensin I to angiotensin II and inactivation of bradykinin in canine peripheral vascular beds. *J Cardiovascular Pharmacol* **1984**; 6:244-250

- **Suzuki T**, Yamauchi K, Yamada Y, Furumichi T, Furui H, Tsuzuki J, Hayashi H, Sotobata I, Saito H. Blood coagulability and fibrinolytic activity before and after physical training during the recovery phase of acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* **1992**; 15:358-364
- **Szymanski LM**, Durstine JL, Davis PG, Donda M, Pate RR. Factors affecting fibrinolytic potential: cardiovascular fitness, body composition, and lipoprotein(a). *Metabolism* **1996**; 45:1427-1433
- **Szymanski LM**, Pate RR, Durstine JL. Effects of maximal exercise and venous occlusion on fibrinolytic activity in physically active and inactive men. *J Appl Physiol* **1994a**; 77:2305-2310
- **Szymanski LM**, Pate RR. Effect of exercise intensity in physically active men. *Med Sci Sport Exerc* **1994b**; 26:1102-1108
- **Szymanski LM**, Pate RR. Fibrinolytic response to moderate intensity exercise. Comparison of physically active and inactive men. *Arterioscler Thromb* **1994c**; 14:1746-1750
- **Taimela S**, Viikari JSA, Porkka KVK, Dahlen GH. Lipoprotein(a) levels in children and young adults: the influence of physical activity. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Acta Paediatr* **1994**; 83:1258-1263
- **Takahashi H**, Ito S, Hanano M, Wada K, Niwano H, Seki Y, Shibata A. Circulating thrombomodulin as a novel endothelial cell marker: comparison of its behavior with von Willebrand factor and tissue-type plasminogen activator. *Am J Hematol* **1992**; 41:32-39
- **Tanaka A**, Ishii H, Hiraishi S, Kazama M, Maezawa H. Increased thrombomodulin values in plasma of diabetic men with microangiopathy. *Clin Chem* **1991**; 37:269-272
- **Tani N**, Hada K, Kitami A, Nakano M, Takahashi H, Ito S, Sato I, Shibata A: Effects of salicylic acid and cilostazol administration on serum thrombomodulin concentration in diabetic patients. *Thromb Res* **1993**; 69: 153-158
- **Taskinen M-R**, Kuus T, Helve E, Nikkilä EA, Yki-Jarvinen H. Insulin therapy induces antiatherogenic changes of serum lipoproteins in noninsulin-dependent diabetes. *Arteriosclerosis* **1988**; 8:168-177
- **Taskinen M-R**. Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* **1992**; 41(Suppl 2):12-17
- **Taus M**, Ferretti G, Curatola G, Dousset N, Solèra ML, Valdiguie P. Lower susceptibility of low density lipoprotein to in vitro oxidation in diabetic patients. *Biochem Int* **1992**; 28:835-842

- **Teramoto T**, Yamada N, Shimano H, Oka Y, Itakura H, Saito Y, Oka Y, Itakura H, Morisaki N, Shirai K, Ishikawa T, Tada N, Ito H, Yamanouchi T, Matsushima T, Kawakami M, Murase T, Okubo M, Totsuka Y, Kikuchi M. Dose-dependent effect of nickeritol on plasma lipoprotein(a). *Scand J Clin Lab Invest* **1996**; 56:359-365
- **Terry RR**, Wood PD, Haskell WL, Stefanic ML, Krauss RM. Regional adiposity patterns in relation to lipids, lipoprotein cholesterol, and lipoprotein subfraction mass in men. *J Clin Endocrinol Metab* **1989**; 68:191-199
- **Tertov VV**, Sobenin IA, Kaplun VV, Orekhov AN, Avogaro A, Armigliato M, Cazzolato G, Caruso N, Boffa G, Bittolo Bon G, Tiengo A. Antioxidant content in low density lipoprotein and lipoprotein oxidation in vivo and in vitro. *Free Radic Res* **1998**; 29:165-173
- **Testa R**, Bonfigli AR, Piantanelli L, Manfrini S, Testa I, Gregorio F. Relationship between plasminogen activator inhibitor type-1 plasma levels and the lipoprotein(a) concentrations in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* **1996**; 33:111-118
- **The DCCT Research Group**. Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM. Diabetes Control and Complications Trial experience. *Diabetes Care* **1992**; 15:886-894
- **The DCCT Research Group**: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **1993**; 329: 977-986
- **The World Health Organization Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics**. Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centres. *Diabetologia* **1985**; 28(Suppl):615-640
- **Thogersen AM**, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Weinehall L, Huhtasaari F, Hallmans G. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* **1998**; 98:2241-2247
- **Thompson PD**, Cullinane EM, Sady SP, Flynn MM, Chenevert CB, Herbert PN. High density lipoprotein metabolism in endurance athletes and sedentary men. *Circulation* **1991**; 84:140-152
- **Thompson SG**, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* **1995**; 332:635-641

- **Tornvall P**, Karpe F, Carlson LA, Hamsten A. Relationship of low density lipoprotein subfractions to angiographically defined coronary artery disease in young survivors of myocardial infarction. *Atherosclerosis* **1991**; 90:68-80
- **Tran V**, Wetman A. Differential effects of exercise on lipid and lipoprotein levels seen with changes in body weight: a meta analysis. *JAMA* **1985**; 254 919-924
- **Tremblay A**, Després JP, LeBlanc C, Craig CL, Ferris B, Stephens T, Bouchard C. Effect of intensity of physical activity on body fat distribution. *Am J Clin Nutr* **1990**; 51:153-157
- **Tribble DL**, Holl LG, Wood PD, Krauss RM. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis* **1992**; 93:189-199
- **Tribble DL**, van den Berg JJ, Motchnik PA, Ames BN, Lewis DM, Chait A, Krauss RM. Oxidative susceptibility of low density lipoprotein subfractions is related to their ubiquinol-10 alpha-tocopherol content. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1994**; 91:1183-1187
- **Troisi RJ**, Heinold JW, Vokonas PS. Cigarette smoking, dietary intake, and physical activity. effects on body mass distribution –the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* **1991**; 53: 1104-1111
- **Trovati M**, Carta Q, Cavalot F, Vitali S, Banaudi C, Lucchina PG, Fiocchi F, Emanuelli G, Lenti G. Influence of physical training on blood glucose control, glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* **1984**; 7:416-420
- **Turner DM**, Wiegman A, Wiegman A, Wiegman A, Wiegman A, Wiegman A. Factor contributing to deaths of diabetics under fifty years of age. *Lancet* **1981**, ii:569-572
- **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**; 352:837-853
- **Utermann G**, Weber W. Protein composition of Lp(a) lipoprotein from human plasma. *FEBS Lett* **1983**; 154:357-361
- **Vague P**, Juhan-Vague I, Alessi MC, Badier C, Valadier J. Metformin decreases the high plasminogen activator inhibition capacity, plasma insulin and triglyceride levels in non-diabetic, obese subjects. *Thromb Haemost* **1987**; 57:326-328

- **Van den Burg PJM**, Dooigewaard G, Van Vliet M, Mosterd WL, Kluit C, Huisveld IA. Effect of endurance training and seasonal fluctuation on coagulation and fibrinolysis in young sedentary men. *J Appl Physiol* **1997**, 82:613-620
- **Vanninen E**, Uusitupa M, Siitonen O, Laitinen J, Länsimies E. Habitual physical activity, aerobic capacity and metabolic control in patients with newly-diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: Effect of 1-year diet and exercise intervention. *Diabetologia* **1992**; 35:340-346
- **Vedie B**, Myara I, Pech MA, Maziere JC, Maciere C, Caprani A, Moatti N. Fractionation of charge-modified low density lipoproteins by fast protein liquid chromatography. *J Lipid Res* **1991**; 32:1359-1369
- **Vesby B**, Kostner G, Lithell H, Thomas J. Divergent effects of cholestyramine on apolipoprotein B and lipoprotein(a). A dose-response study of the effects of cholestyramine in hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* **1982**; 44:61-71
- **Vind J**, Gleeurup G, Nielsen PT, Winter K. The impact of static work on fibrinolysis and platelet function. *Thromb Res* **1993**; 72:441-461
- **Vitelli LL**, Shahar E, Heiss G, McGovern PG, Brancati FL, Eckfeldt JH, Folsom AR. Glycosylated hemoglobin level and carotid intimal-medial thickening in nondiabetic individuals. *Diabetes Care* **1997**; 20:1454-1458
- **Vukovich TC**, Proidl S, Knöbl P, Teufelsbauer H, Schnack C, Scherthaner G. The effect of insulin treatment on the balance between tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in type 2 diabetic patients. *Thromb Haemost* **1992**; 68:253-256
- **Vukovich TC**, Scherthaner G, Knöbl PN, Hay U. The effect of near-normoglycaemic control on plasma factor VII / von Willebrand factor and fibrin degradation products in insulin-dependent diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* **1989**; 69: 84-89
- **Wagner DD**. Cell biology of von Willebrand factor. *Annu Rev Cell Biol* **1990**; 6:217-246
- **Waldecker B**, Waas W, Haberbosch W, Voss R, Steen-Müller MK, Hiddesen A, Bretzel R, Tillmans H. Type 2 diabetes and acute myocardial infarction. Angiographic findings and result of an invasive therapeutic approach in type 2 diabetic versus nondiabetic patients. *Diabetes Care* **1999**,22:1832-1838
- **Walden CE**, Knopp RH, Beach KW, Stradness E. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Engl J Med* **1984**; 311:953-959

- **West KM**, Ahuja MMS, Bennett PH, Czyzyk A, De Acosta OM, Fuller JH, Grab B, Grabauskas V, Jarrett RJ, Kosaka K. The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interaction with other “risk factors” as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO Multinational Study. *Diabetes Care* **1983**; 6:362-369
- **Williams PT**, Krauss RM, Stefanick ML, Vranizan KM, Wood PD. Effects of low-fat diet, calorie restriction, and running on lipoprotein subfraction concentrations in moderately overweight men. *Metabolism* **1994**; 43:655-663
- **Williams PT**, Krauss RM, Vranizan KM, Albers JJ, Terry RB, Wood PD. Effects of exercise-induced weight loss on low density lipoprotein subfractions in healthy men. *Arteriosclerosis* **1989**; 9:623-632
- **Williams PT**, Krauss RM, Wood PD, Lindgren FT, Giotas C, Vranizan KM. Lipoprotein subfractions of runners and sedentary men. *Metabolism* **1997**; 35: 45-52
- **Williams PT**, Wood PD, Haskell WL, Vranizan K. The effects of running mileage and duration on plasma lipoprotein levels. *JAMA* **1982**; 247:2674-2679
- **Williamson DF**, Pamuk ER. The association between weight loss and increased longevity. A review of the evidence. *Ann Intern Med* **1993**;119:732-736
- **Wilson PW**, DeAgostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* **1998**; 97: 1837-1847
- **Wilson PWF**, Kannel WB, Anderson KM. Lipids, glucose intolerance and vascular disease: The Framingham study. *Monogr Atheroscler* **1985**; 13:1-11
- **Wing RR**, Jeffrey RW, Burton LR, Thorson C, Kuller Lh, Folsom AR. Change in waist-hip ratio with weight loss and its association with change in cardiovascular risk factors. *Am J Clin Nutr* **1992** 55:1086-1092
- **Winocour PH**, Bhatnagar D, Ishola M, Arrol S, Durrington PN. Lipoprotein(a) and microvascular disease in type 1 diabetes. *Diabet Med* **1991**; 8:922-927
- **Winocour PH**, Durrington PN, Bhatnagar D, Ishola M, Arrol S, Mackness M. Abnormalities of VLDL, IDL, and LDL characterize insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb* **1992**; 12:920-928

- **Winocour PH**, Durrington PN, Ishola M, Hillier VF, Anderson DC. The prevalence of hyperlipidemia and related clinical features in insulin-dependent diabetes mellitus. *Q J Med* **1989**; 70:265-276
- **Wolffenbuttel BHR**, Leurs PB, Sels JPJE, Rondas-Colbers GJWM, Manheere PPCA, Kruseman ACN. Improved blood glucose control by insulin in type 2 diabetic patients has no effect on lipoprotein(a) levels. *Diabet Med* **1993**; 10:427-430
- **World Health Organization-International Society of Hypertension**. Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertension* **1999**; 17:151-183
- **Wosornu D**, Allardyce W, Ballantyne D, Tansey P. Influence of power and aerobic exercise training on haemostatic factors after coronary artery surgery. *Br Heart J* **1992**; 68:181-186
- **Ye S**, Green FR, Scarabin PY, Nicaud V, Bara L, Dawson SJ, Humpries SE, Evans A, Luc G, Cambon JP, Arveiler D, Henney AM, Cambien F. The 4G/5G genetic polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) associated with differences in plasma PAI-1 activity but not with the risk of myocardial infarction in the ECTIM study. *Throm Haemost* **1995**; 74:837-841
- **Yokoyama H**, Myrup B, Rossing P, Ostergaard PB. Increased tissue factor pathway inhibitor activity in IDDM patients with nephropathy. *Diabetes Care* **1996**; 19: 441-445
- **Zambon A**, Austin MA, Brown BG, Hokanson JE, Brunzell J. Effect of hepatic lipase on LDL in normal men and those with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* **1993**; 13:147-153
- **Zarins CK**, Giddens DP, Bharadvaj BK, Sottiurai VS, Mabon RF, Glagov S. Carotid bifurcation atherosclerosis: quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circ Res* **1983**; 53:502-514
- **Zenere BM**, Arcaro G, Saggianni F, Rossi L, Muggeo M, Lechi A. Non invasive detection of functional alterations of the arterial wall in IDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes Care* **1995**, 18: 975-982
- **Zieden B**, Molgaard J, Olsson AG. Low-density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis. *Lancet* **1992**; 340(cart):727-728
- **Zierath JR**, Wallberg-Heriksson H. Exercise training in obese diabetic patients: special considerations. *Sports Med* **1992**; 14:171-189
- **Zimmet PZ**, Alberti KGMM. The changing face of macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: an epidemic in progress. *Lancet* **1997**; 350 (Suppl 1):1-4

- **Zimmet PZ.** Kelly West Lecture 1991. Challenges in diabetes epidemiology- from West to the rest. *Diabetes Care* **1992**; 15:232-252.