

VNIVERSITAT E VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Medicina (260-S)



Relación entre disfunción eréctil e isquemia miocárdica silente en varones con diabetes mellitus tipo 2

TESIS DOCTORAL

**Presentada por:
KATHERINE GARCÍA MALPARTIDA**

**Dirigida por:
Dr. ANTONIO HERNÁNDEZ MIJARES
Dr. VÍCTOR MANUEL VÍCTOR GONZÁLEZ**

Valencia, 2015

CERTIFICACIÓN POR LOS DIRECTORES

D. Antonio Hernández Mijares, Catedrático del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universitat de València.

D. Víctor Manuel Víctor González, Profesor Asociado del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universitat de València.

CERTIFICAN

Que el trabajo presentado por **D^a Katherine García Malpartida**, con el tema *“Relación entre disfunción eréctil e isquemia miocárdica silente en varones con diabetes mellitus tipo 2”*, para optar al grado de doctora por la Universitat de València, ha sido realizado bajo nuestra dirección.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Valencia a treinta de septiembre de dos mil quince.

Firmado:

Firmado:

.....

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todos los que de una u otra forma me han ayudado a realizar esta tesis doctoral, en especial a mi marido José Antonio por sus ánimos constantes y su implicación, a mis hijos Katherine Julia y José Antonio por ser la razón de mi vida, a mis padres José Antonio y Ángela porque me han inculcado la capacidad de trabajo y responsabilidad necesarias para realizar una tesis doctoral y a mis suegros José y María Teresa por considerarme como una hija.

“La energía no se crea ni se destruye sino se transforma en negro sobre blanco” (Adaptada de Isaac Newton).

“La genialidad está compuesta en un uno por ciento de inspiración y en un noventa y nueve por ciento de transpiración” (Thomas A. Edison).

“Convierte la realidad en sueños y los sueños en realidad” (Antoine de Saint-Exupery).

*A José Antonio,
Katherine Julia y
José Antonio Jr.*

ÍNDICE

| | |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| Lista de abreviaturas | 13 |
| Lista de tablas | 15 |
| Lista de figuras | 17 |
| Introducción | 19 |
| 1. Definición de diabetes mellitus | 19 |
| 2. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 | 20 |
| 3. Etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 2 | 22 |
| 3.1. Factores genéticos | 22 |
| 3.2. Factores ambientales | 24 |
| 4. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 | 27 |
| 4.1. Resistencia a la insulina | 29 |
| 4.2. Disminución de la secreción de insulina | 31 |
| 4.3. Aumento de la secreción de glucagón | 32 |
| 5. Factores de riesgo cardiovascular asociados a la diabetes | 32 |
| 5.1. Hipertensión arterial | 33 |
| 5.2. Dislipemia diabética | 35 |
| 5.3. Obesidad e insulinresistencia | 38 |
| 5.4. Tabaquismo | 40 |
| 5.5. Inflamación crónica | 42 |
| 5.6. Escalas de riesgo cardiovascular | 43 |
| 6. Hipogonadismo | 45 |
| 7. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus | 47 |
| 7.1. Complicaciones microvasculares | 51 |
| 7.1.1. Retinopatía diabética | 51 |
| 7.1.2. Nefropatía diabética | 54 |
| 7.1.3. Neuropatía diabética | 55 |
| 7.2. Complicaciones macrovasculares | 58 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 7.2.1. Cardiopatía isquémica | 60 |
| 7.2.2. Accidente cerebrovascular | 63 |
| 7.2.3. Enfermedad arterial periférica | 64 |
| 7.2.4. Isquemia miocárdica silente..... | 66 |
| 7.3. Disfunción eréctil..... | 69 |
| 7.3.1. Disfunción eréctil vasculógena | 74 |
| 7.3.2. Disfunción eréctil neurógena | 75 |
| 7.3.3. Disfunción eréctil hormonal | 76 |
| 7.4. Fisiopatología de las complicaciones: disfunción endotelial | 77 |
| 7.4.1. Base bioquímica del daño que produce la hiperglucemia ... | 80 |
| 7.4.2. Trastorno de la coagulación..... | 82 |
| 7.4.3. Factor inflamatorio | 83 |
| 7.5. Disfunción mitocondrial y enfermedad cardiometabólica | 85 |
| 7.6. Relación entre disfunción eréctil e isquemia miocárdica silente: el daño endotelial como mecanismo común | 88 |
| Hipótesis | 91 |
| Objetivos..... | 93 |
| Metodología | 95 |
| 1. Población a estudio y selección de la muestra..... | 95 |
| 2. Variables a estudio..... | 96 |
| 2.1. Historia clínica y exploración física general..... | 96 |
| 2.2. Valoración de la neuropatía y arteriopatía periféricas | 97 |
| 2.3. Estudio de hipertensión arterial..... | 98 |
| 2.4. Evaluación de retinopatía diabética | 101 |
| 2.5. Variables analíticas..... | 101 |
| 2.6. Estudio de la función eréctil..... | 105 |
| 2.7. Estudio de calidad de vida..... | 106 |
| 2.7. Estudio de isquemia miocárdica silente..... | 107 |
| 2.8. Detección de factores de riesgo cardiovascular..... | 109 |
| 2.9. Complicaciones crónicas de la diabetes..... | 110 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3. Análisis estadístico | 111 |
| Resultados | 113 |
| a) Descripción general de la muestra | 113 |
| 1. Características generales | 113 |
| 2. Estudio de los factores de riesgo cardiovascular | 115 |
| 2.1. Hipertensión arterial | 115 |
| 2.2. Dislipemia | 117 |
| 2.3. Obesidad | 119 |
| 2.4. Resistencia a la insulina y control glucémico | 120 |
| 2.5. Tabaquismo | 121 |
| 2.6. Inflamación crónica | 121 |
| 2.7. Escalas de riesgo cardiovascular | 122 |
| 3. Estudio de hipogonadismo | 124 |
| 4. Detección de complicaciones crónicas de la diabetes..... | 126 |
| 4.1. Disfunción eréctil..... | 127 |
| b) Estudio de isquemia miocárdica silente | 132 |
| c) Factores predictores de isquemia miocárdica silente | 137 |
| 1. Relación entre disfunción eréctil e isquemia miocárdica silente .. | 137 |
| 2. Selección de las variables independientes predictoras de isquemia miocárdica silente | 138 |
| Discusión..... | 141 |
| Conclusiones..... | 215 |
| Bibliografía..... | 217 |
| Anexos | 251 |
| 1. Escala SCORE en poblaciones con RCV bajo | 253 |
| 2. <i>UKPDS risk engine</i> | 254 |
| 3. Cuestionario IIEF-15 (<i>International Index of Erectile Function</i>)..... | 255 |
| 4. Cuestionario de satisfacción con la vida LISAT-8..... | 257 |
| 5. Test de normalidad..... | 258 |

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACV:** accidente cerebrovascular
- AGE:** productos finales de glicación avanzada
- AG:** ácidos grasos
- AGL:** ácidos grasos libres
- Apo:** apolipoproteína
- CI:** cardiopatía isquémica
- CIC:** cardiopatía isquémica crónica
- CT:** colesterol total
- DAG:** diacilglicerol
- DE:** disfunción eréctil
- DM:** diabetes mellitus
- DM2:** diabetes mellitus tipo 2
- EAP:** enfermedad arterial periférica
- ECV:** enfermedad cardiovascular
- ERC:** enfermedad renal crónica
- FG:** filtrado glomerular
- FRCV:** factores de riesgo cardiovascular
- HbA1c:** hemoglobina glicosilada
- HDL:** lipoproteínas de alta densidad
- HOMA:** *homeostasis model assessment*
- HTA:** hipertensión arterial
- IAM:** infarto agudo de miocardio
- IIEF:** índice internacional de función eréctil
- IL-6:** interleucina 6
- IMS:** isquemia miocárdica silente
- ITB:** índice tobillo brazo
- LDL:** lipoproteínas de baja densidad
- MAPA:** monitorización ambulatoria de la presión arterial

- ND:** nefropatía diabética
- NO:** óxido nítrico
- PA:** presión arterial
- PAD:** presión arterial diastólica
- PAS:** presión arterial sistólica
- PCRu:** proteína C reactiva ultrasensible
- PDP:** presión diferencial de pulso
- PE:** prueba de esfuerzo
- PKC:** proteín kinasa C
- PND:** polineuropatía diabética
- RCV:** riesgo cardiovascular
- RD:** retinopatía diabética
- RDNP:** retinopatía diabética no proliferativa
- RDp:** retinopatía diabética proliferativa
- RI:** resistencia a la insulina
- RIC:** rango intercuartil
- ROS:** especies reactivas de oxígeno
- SD:** desviación estándar
- SHBG:** globulina transportadora de hormonas sexuales
- SPECT:** tomografía computarizada de emisión monofotónica
- TB:** testosterona biodisponible
- TC:** tomografía computarizada
- TG:** triglicéridos
- TL:** testosterona libre
- TNF α :** factor de necrosis tumoral alfa
- TT:** testosterona total
- VLDL:** lipoproteínas de muy baja densidad

LISTA DE TABLAS

a) Metodología

| | |
|------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1: Mediciones de presión arterial mediante MAPA..... | 99 |
|------------------------------------------------------------|----|

b) Resultados

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabla 2: Tratamiento para la diabetes..... | 114 |
| Tabla 3: Tratamiento para la HTA, dislipemia y antiagregante. | 115 |
| Tabla 4. Estudio de HTA mediante MAPA. | 116 |
| Tabla 5: Datos de laboratorio: perfil lipídico. | 118 |
| Tabla 6: Datos antropométricos..... | 120 |
| Tabla 7: Control glucémico y resistencia a la insulina. | 120 |
| Tabla 8: Inflamación crónica..... | 122 |
| Tabla 9: Riesgo de evento coronario fatal y ACV según escala UKPDS. Porcentaje..... | 123 |
| Tabla 10: Riesgo cardiovascular según SCORE y UKPDS. Media | 124 |
| Tabla 11: Estudio de hipogonadismo. | 124 |
| Tabla 12: Niveles de hormonas según hipogonadismo. | 125 |
| Tabla 13: Estudio de hipogonadismo y calidad de vida según DE. | 126 |
| Tabla 14: Características de los pacientes atendiendo a la presencia de DE. ... | 128 |
| - Tabla 14.1. Características generales según DE..... | 128 |
| - Tabla 14.2. Estudio de HTA según DE. | 129 |
| - Tabla 14.3. Estudio de dislipemia según DE. | 129 |
| - Tabla 14.4. Estudio de obesidad según DE. | 130 |
| - Tabla 14.5. Control glucémico y resistencia a la insulina según DE.. | 130 |
| - Tabla 14.6. Parámetros de inflamación crónica según DE..... | 130 |
| - Tabla 14.7. Escalas de RCV según DE..... | 131 |
| - Tabla 14.8. Estudio de hipogonadismo según DE..... | 131 |
| - Tabla 14.9. Complicaciones crónicas de la diabetes según DE..... | 131 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----|
| - Tabla 14.10. Calidad de vida según DE. | 132 |
| Tabla 15: Lesiones coronarias. | 132 |
| Tabla 16: Características de los pacientes atendiendo a la presencia de IMS. . | 133 |
| - Tabla 16.1. Características generales según IMS..... | 133 |
| - Tabla 16.2. Estudio de HTA según IMS. | 134 |
| - Tabla 16.3. Estudio de dislipemia según IMS. | 134 |
| - Tabla 16.4. Estudio de obesidad según IMS. | 135 |
| - Tabla 16.5. Control glucémico y resistencia a la insulina según IMS... | 135 |
| - Tabla 16.6. Parámetros de inflamación crónica según IMS. | 135 |
| - Tabla 16.7. Escalas de RCV según IMS..... | 136 |
| - Tabla 16.8. Estudio de hipogonadismo según IMS..... | 136 |
| - Tabla 16.9. Complicaciones crónicas de la diabetes según IMS..... | 136 |
| - Tabla 16.10. Calidad de vida según IMS. | 137 |

LISTA DE FIGURAS

a) Introducción

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1: Porcentaje de diabetes por grupos de edad del estudio <i>Valencia</i> | 26 |
| Figura 2: Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. | 27 |
| Figura 3: Patogenia de la dislipemia diabética. | 37 |
| Figura 4: Complicaciones crónicas de la diabetes. | 51 |
| Figura 5: Probabilidad de muerte por enfermedad coronaria según presencia de diabetes e infarto de miocardio previo..... | 62 |
| Figura 6: Señales inter e intracelulares que intervienen en la actividad contráctil del músculo liso cavernoso. | 73 |
| Figura 7: Evolución de la placa aterosclerótica desde etapas iniciales de disfunción endotelial a placas complicadas. | 80 |

b) Metodología

| | |
|----------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figura 8: Estudio para el diagnóstico de isquemia miocárdica silente. | 108 |
|----------------------------------------------------------------------------|-----|

c) Resultados

| | |
|------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figura 9: Histograma de la edad de los pacientes. | 113 |
| Figura 10: Histograma del tiempo de evolución de la diabetes. | 114 |
| Figura 11. Ritmo circadiano de la TA. | 117 |
| Figura 12: Clasificación según el grado de obesidad | 119 |
| Figura 13: Riesgo cardiovascular según PCRU. | 121 |
| Figura 14: Clasificación del RCV según SCORE..... | 122 |
| Figura 15: Riesgo de evento coronario no fatal según escala UKPDS..... | 123 |
| Figura 16: Complicaciones crónicas de la diabetes. | 126 |
| Figura 17: Clasificación según función eréctil. | 127 |
| Figura 18: Frecuencia de IMS según presencia de DE. | 137 |
| Figura 19: Frecuencia de IMS según grado de DE. | 138 |

Figura 20: Variables relacionadas con la IMS según análisis LASSO. 140

INTRODUCCIÓN

1. Definición de diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultante de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o en ambas¹.

El diagnóstico de DM se establece según los siguientes criterios analíticos: glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl o hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$ o glucemia a las 2 horas de una sobrecarga oral con 75 gramos de glucosa ≥ 200 mg/dl o glucemia al azar ≥ 200 mg/dl con síntomas de hiperglucemia. En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los demás criterios deben ser repetidos en días distintos².

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es el tipo más frecuente de DM, correspondiendo al 90-95% de los casos³. La DM2 supone un problema sanitario y socio-económico de primera magnitud, debido a su alta prevalencia y al desarrollo de complicaciones crónicas que conlleva⁴. Por otra parte, la calidad de vida del paciente con diabetes se reduce: para la diabetes diagnosticada a los 40 años de edad, la supervivencia a largo plazo y la calidad de la supervivencia se reducen en aproximadamente 12,5 y 20 años, respectivamente⁵.

2. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2

La DM es un problema de salud pública a nivel mundial que tiene proporciones epidémicas, cuya incidencia está aumentando. En todo el mundo más de 347 millones de personas tienen DM y la OMS (*Organización Mundial de la Salud*) espera que esta cifra aumente aún más en los próximos 20 años⁶.

La prevalencia de DM2 varía ampliamente a nivel mundial. Hay poblaciones con una prevalencia muy elevada, entre el 20-30%, como los indios Pima (Arizona), la región de Nauru (Oceanía) y los Emiratos Árabes Unidos. El estudio de estas poblaciones, aunque no caracterizan a la mayoría de las poblaciones mundiales, ayuda a conocer aspectos etiopatogénicos de la enfermedad. Otras poblaciones que también tienen tasas elevadas de diabetes, sin llegar a las cifras anteriores, son aquellas donde el estilo de vida tradicional ha dejado paso al occidental o se han industrializado en un corto periodo de tiempo, como algunos países del sudeste asiático y Oceanía o inmigrantes residentes de Norteamérica.

España se encuentra entre los países con prevalencia de DM2 media-alta. Los estudios poblacionales realizados en distintas provincias de España demuestran una prevalencia de diabetes en la década de los ochenta del 5-6%, que aumenta al 10% en los años 90 y

al 12% a partir del año 2000⁷. El primer estudio nacional con una muestra representativa de la población española (5.419 individuos) es el estudio Di@bet.es, que muestra que hasta el 28,6% de la población de nuestro país presenta algún grado de alteración del metabolismo hidrocarbonado y un 13,8% diabetes⁸. En nuestro medio, entre los años 2005-2008 se realizó el Estudio Valencia, para determinar la prevalencia de diabetes y síndrome metabólico en la Comunidad Valenciana. En base a 2.709 individuos estudiados mediante determinaciones analíticas, la prevalencia de diabetes se cifra en el 14,1%⁹. Estos datos confirman que la prevalencia de DM se está incrementando de manera epidémica en nuestro medio. Datos globales demuestran que en los últimos 30 años la prevalencia de DM se ha duplicado, convirtiendo a la DM2 en uno de los desafíos públicos sanitarios más relevantes⁶.

Otro aspecto a destacar es que un porcentaje importante de pacientes desconocen su condición de diabético, debido a que la hiperglucemia leve pasa clínicamente inadvertida. En el Estudio Valencia de los 422 casos de diabetes detectados, 200 desconocían el diagnóstico (47,3%), siendo el porcentaje de diabetes ignorada del 6,8%⁹. Un estudio de nuestro grupo de trabajo realizado en el área de Castellón entre los años 2005-2006 que incluyó 2.062 individuos, diseñado para conocer la prevalencia de sobrepeso y obesidad y su relación con diabetes e hipertensión no diagnosticadas, muestra una prevalencia de diabetes desconocida similar, de 12,6%, que ajustada

por edad y género es de 7,3%¹⁰. Por este motivo, en el momento del diagnóstico hasta el 40% de los pacientes presenta algún tipo de macroangiopatía establecida, el 35% presenta micro o macroalbuminuria y el 15% retinopatía, es decir, alguna de las formas en las que se manifiestan las complicaciones crónicas de la diabetes¹¹.

3. Etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 2

La etiopatogenia de la DM2 es multifactorial y compleja, interviniendo principalmente los factores genéticos y ambientales.

En la fisiopatología de la DM2 hay dos alteraciones fundamentales: 1) la progresiva resistencia a la acción de la insulina de determinados tejidos (músculo, hígado, tejido adiposo); y 2) la progresiva disfunción de la célula beta¹². Por otra parte, cada vez se le da más importancia al glucagón como integrante de la patogénesis de la diabetes¹³. Existen factores genéticos y ambientales que influyen en estas alteraciones.

3.1. Factores genéticos

La contribución de los factores genéticos al desarrollo de resistencia a la insulina (RI) y alteración de la secreción de insulina se conoce desde hace muchos años. Las evidencias que respaldan esta

contribución son el agrupamiento familiar de estos rasgos, la mayor concordancia de la DM2 en los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos y la elevada prevalencia de DM2 en determinados grupos étnicos. Los estudios de los patrones de herencia indican que es probable que haya varios genes implicados, si bien no se han confirmado su número ni sus contribuciones relativas. Por otra parte, los factores ambientales también son importantes, como indican la incidencia cada vez mayor de la DM2 en el último decenio, los vínculos conocidos con la dieta y los hábitos de vida y las diferencias en el riesgo de DM2 entre poblaciones genéticamente similares que habitan en zonas distintas. Los factores ambientales son tan importantes que hay casos de DM2 debidos enteramente a causas no genéticas, sobre todo en poblaciones de más edad; así como hay un porcentaje notable de personas con antecedentes genéticos de diabetes, que no llegarán a desarrollarla porque no han estado expuestos a un entorno diabetógeno o porque no son lo bastante mayores¹⁴.

La DM2 puede considerarse un trastorno complejo en el que los factores genéticos confieren una mayor sensibilidad sobre la que deben actuar los factores ambientales para que aparezca la hiperglucemia. Es decir, los defectos en la sensibilidad y en la secreción de insulina se encuentran determinados genéticamente de forma directa pero están modulados por factores adquiridos. Los factores genéticos y los ambientales interaccionan de muchas formas

distintas; por ejemplo, en algunos casos los factores ambientales son los responsables de la aparición de resistencia a la insulina o defecto de la célula beta, mientras que los factores genéticos regulan la velocidad de progresión a diabetes manifiesta, mientras que en otros casos las características genéticas (bien sobre la resistencia a la insulina o su secreción) son necesarias desde el primer momento para que los factores ambientales inicien la cascada de acontecimientos que provocará la diabetes.

3.2. Factores ambientales

Los principales factores ambientales relacionados con la aparición de DM2 son la obesidad, la realización de una dieta inadecuada, la inactividad física y un ambiente intrauterino desfavorable, siendo la obesidad el principal factor predictor de DM2.

El *Nurses' Health Study* es un estudio de seguimiento de 84.941 enfermeras de 1980 a 1996, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, diabetes o cáncer, en las que se recogen datos sobre el estilo de vida, se investiga la aparición de estas enfermedades y se analiza la contribución del estilo de vida sobre el desarrollo de las mismas¹⁵. Respecto a la contribución de la obesidad en el desarrollo de DM2 se muestra que las tasas de incidencia de DM2, ajustadas por edad, aumentaron constantemente con el peso corporal: el riesgo relativo de DM2 en las mujeres que ganaron de 5 a 7,9 kg fue de 1,9

mientras que aumentó a 2,7 en las que ganaron de 8 a 10,9 kg¹⁶. En esta misma cohorte de mujeres también se examinó la contribución de la actividad física en el desarrollo de DM2, demostrando el efecto protector del ejercicio físico¹⁷. En global, los estudios realizados a este respecto muestran que las personas con niveles moderados de ejercicio tienen un riesgo de DM2 significativamente menor que el de las personas sedentarias, entre 0,69-0,74¹⁸. En cuanto a los factores dietéticos asociados al desarrollo de diabetes, se puso de manifiesto que la dieta jugaba un papel importante en el desarrollo de la diabetes, independientemente del IMC y otros factores de riesgo, en concreto un consumo elevado de carbohidratos y grasas *trans*. Por otra parte, un elevado consumo de fibra y grasas poli-insaturadas se asociaron con una disminución del riesgo de desarrollar diabetes¹⁷. Otros estudios han demostrado que el elevado consumo de bebidas azucaradas conlleva riesgo de desarrollo de diabetes, mientras que el consumo de nueces tiene un efecto protector¹⁹.

La exposición intrauterina a un medio hiperglucémico (diabetes pre-gestacional, diabetes gestacional, obesidad) incrementa el riesgo y programación en la descendencia para desarrollar diabetes y obesidad más tarde en la vida adulta²⁰. Obesidad y diabetes en el embarazo tienen efectos independientes y aditivos. El retraso de crecimiento intrauterino provoca una serie de adaptaciones metabólicas en respuesta a una reducción de la fuente de nutrientes, consistentes en el almacenamiento y aprovechamiento

máximo de estos nutrientes. Estas adaptaciones, si persisten, favorecen en la vida adulta el almacenamiento y aprovechamiento de los nutrientes, que dan lugar a obesidad, insulinresistencia y DM2. Los mecanismos moleculares a través de los cuales la exposición a un medio ambiente uterino alterado se traduce en el desarrollo de enfermedades crónicas no son todavía del todo comprendidos. Se sugiere que las modificaciones epigenéticas son un potencial mecanismo de esta alteración de la programación metabólica fetal²¹.

La prevalencia de diabetes alcanza un máximo en los grupos de edad más avanzada. Este hecho se constata en todos los estudios poblacionales de prevalencia de diabetes. Como ejemplo, en el estudio Valencia la prevalencia de DM2 fue incrementándose con la edad, desde un 1,2% en personas de 18-29 años, un 34,7% en aquellos con 60-69 años hasta un 40,3% en mayores de 80 años⁹. (Figura 1).

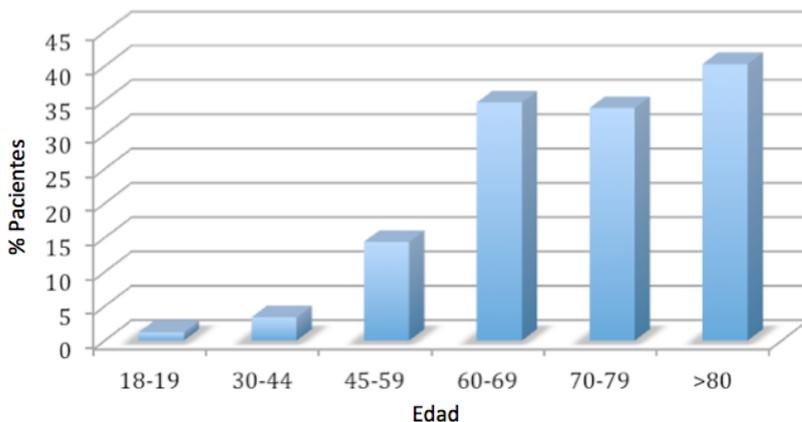


Figura 1: Porcentaje de diabetes por grupos de edad del estudio Valencia.

4. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2

Como se ha introducido en el apartado anterior, en la fisiopatología de la DM2 hay dos factores fundamentales: 1) la resistencia a la acción de la insulina de determinados tejidos (músculo, hígado, tejido adiposo); y 2) la progresiva disfunción de la célula beta. La consecuencia es una disglucemia que cursa en las dos etapas conocidas de: 1) prediabetes (glucemia basal alterada y/o intolerancia a la glucosa) y 2) diabetes²² (Figura 2).

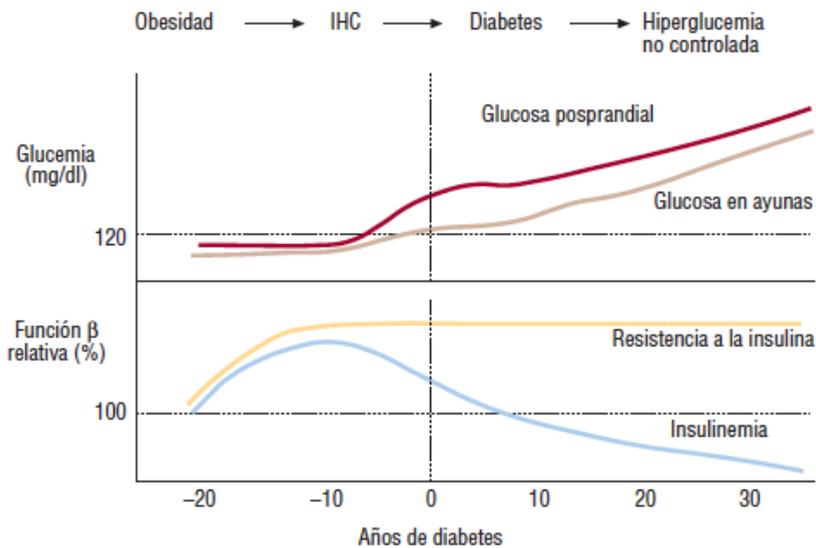


Figura 2: Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. Tomada de Referencia 22. (Abreviaturas: IHC: intolerancia a hidratos de carbono).

Se desconoce cuál de los dos, la RI o la disfunción de la célula beta, es exactamente el defecto inicial en la DM2, así como la

importancia relativa de cada una de las alteraciones en la aparición de la DM2. Teniendo en cuenta la íntima relación que guardan secreción de insulina y sensibilidad a la acción de la hormona en el complicado control de la homeostasis de la glucosa, es prácticamente imposible disecar por separado la contribución de cada una de ellas a la etiopatogenia de la DM2. Además, ambos fenómenos suelen coexistir y participan en una proporción diferente en la fisiopatología de la enfermedad, no sólo según la población estudiada, sino también según el período evolutivo de la misma. Sea cual sea el defecto inicial en la patogenia de la DM2, el fracaso de la célula beta pancreática es una condición *sine qua non* en el desarrollo final de la enfermedad y en su presentación clínica.

Por otro lado, la expresión fenotípica de los defectos genéticos que condicionan las alteraciones en la secreción de insulina y en su acción periférica se encuentra modulada por diversos factores ambientales. En la DM2 coexisten ambos defectos, pero prevalecerá uno u otro según los casos. En las situaciones en las que predomina la RI, la masa de células beta sufre una transformación capaz de aumentar su oferta de insulina y compensar la excesiva y anómala demanda, hasta que la célula beta fracase¹⁴.

4.1. Resistencia a la insulina

Las acciones fisiológicas de la insulina son reducir la tasa de producción hepática de glucosa, estimular la captación de glucosa por el músculo esquelético y suprimir la liberación de ácidos grasos (AG) por el tejido adiposo. Cuando existe una resistencia a la acción de esta hormona, todas sus acciones se ven disminuidas. Su consecuencia es la elevación de los niveles de ácidos grasos libres (AGL) y glucosa en sangre, que a su vez empeoran la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma, generando un círculo vicioso que perpetúa la alteración.

Tejido adiposo

La mayoría de los pacientes con diabetes presentan sobrepeso u obesidad (más del 80-90%). Estos pacientes presentan una elevación de los AGL plasmáticos tanto basal como post ingesta (en sujetos normales están inhibidos tras sobrecarga oral de glucosa o comida mixta). Los AGL se almacenan en forma de triglicéridos (TG) en los adipocitos y son un sustrato energético esencial durante el periodo de ayuno. La insulina es una potente hormona anti-lipólisis y detiene la liberación de AGL del adipocito inhibiendo el enzima proteín-lipasa. Las células del tejido adiposo del paciente con diabetes (y de los sujetos obesos) son resistentes al efecto inhibitor de la insulina sobre la lipólisis, por lo que en periodo post-prandial existe lipólisis a pesar de que hay niveles elevados de insulina

plasmática. Los niveles elevados de AGL de forma crónica dan lugar a resistencia a la insulina en el músculo y en el hígado y también dificulta la secreción de insulina.

Hígado

El hígado tiene un papel clave en el control del metabolismo glucídico dado que mantiene las concentraciones circulantes de glucosa en un rango estrecho. Así, en situación de ayuno, la producción hepática mantiene las concentraciones circulantes de glucosa y asegura el suministro adecuado de glucosa a los tejidos. Durante el estado post-prandial, el hígado bloquea la producción de glucosa y capta parte de la glucosa ingerida para restaurar las concentraciones de glucógeno, así como para promover la síntesis de lípidos. La producción hepática de glucosa se realiza por dos vías metabólicas: 1) glucogenolisis (degradación de glucógeno) en el ayuno precoz; y 2) gluconeogénesis (síntesis *de novo* de glucosa a partir de sustratos no hexosas tales como el lactato, el glicerol y aminoácidos) en el ayuno prolongado. Las principales hormonas estimuladoras de la producción hepática de glucosa y de la gluconeogénesis son el glucagón y los glucocorticoides, mientras que la insulina antagoniza sus efectos e inhibe la gluconeogénesis hepática²³. Así pues, en situaciones en las que existe una RI a nivel hepático, la producción hepática de glucosa no se verá inhibida, lo cual contribuirá a la hiperglucemia.

Músculo

El músculo es el responsable de la mayor parte del metabolismo de la glucosa en situaciones de estimulación por insulina; esto confiere al músculo una vital importancia en el desarrollo de la RI. La insulina promueve en el músculo la captación de glucosa, la síntesis de glucógeno y la síntesis proteica. Por tanto, cuando su acción está disminuida aparece hiperglucemia y se acelera el catabolismo muscular²³. Se ha descrito que la acumulación de especies derivadas de AG en el músculo, ya sea debido a un aporte excesivo de lípidos o a un fallo en su oxidación, conducen a una RI. Los AG compiten con la glucosa como sustrato energético en el músculo y tejido adiposo; esta relación se conoce como el ciclo de la glucosa-ácidos grasos o ciclo de *Randle*. Ante una oxidación incrementada de AG, aparece una acumulación de glucosa. Por otra parte, el transporte de glucosa en músculo está disminuido, por lo que la glucogenogénesis está disminuida en el paciente con RI.

4.2. Disminución de la secreción de insulina

La disminución de la secreción de insulina producirá una reducción de las acciones de la insulina, que se han explicado anteriormente, produciendo niveles elevados de glucosa en sangre. La propia hiperglucemia produce toxicidad de la célula beta y junto a la RI, el aumento de AGL, el aumento de citocinas proinflamatorias y los productos de degradación de la glucosa, se produce un deterioro

progresivo de la secreción de insulina, que explica el carácter crónico de la enfermedad²⁴.

4.3. Aumento de la secreción de glucagón

La insulina y el glucagón son liberados por los islotes pancreáticos, por las células β y α , respectivamente y ambos juegan un papel esencial en la regulación de la homeostasis glucídica. El equilibrio entre ambos mantiene los niveles de glucemia dentro de un estrecho margen fisiológico. Se ha sugerido que un incremento inapropiado del glucagón (hiperglucagonemia) desempeña un papel importante en la patogénesis de la diabetes¹³. La secreción de glucagón, al igual que la de insulina, es regulada por los niveles de glucosa en plasma y modulada por la insulina, a través de su receptor en la célula α . Asimismo, la célula β posee receptores para glucagón, lo cual indica una fuerte interacción paracrina bidireccional entre las células α y β . En el caso de destrucción de célula β o resistencia a la insulina, habría un descenso de la inhibición del glucagón, lo cual se traduce en hiperglucagonemia, con la consiguiente hiperglucemia.

5. Factores de riesgo cardiovascular asociados a la diabetes

Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados a la DM son HTA, dislipemia, obesidad, IR e inflamación crónica. Otros determinantes del RCV son la edad y el hábito tabáquico. Además de

evaluar los FRCV de forma independiente, se pueden considerar agrupados, con el uso de las escalas de RCV.

5.1. Hipertensión arterial

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en la DM es aproximadamente el doble que en la población normoglucémica. De acuerdo con los datos del estudio *Cardiotens*, en España, 3 de cada 4 diabéticos son, además, hipertensos²⁵. El 30% de los diabéticos tipo 2 son ya hipertensos cuando se les detectan por primera vez cifras anormales de glucosa en sangre, y en el 50% de ellos, aproximadamente, las complicaciones de la DM son responsabilidad directa de la HTA. El mecanismo de retroalimentación por el cual ambos procesos se interrelacionan entre sí, y se potencian es el hiperinsulinismo secundario a la RI.

En ocasiones es difícil establecer si la HTA que aparece en el curso de la DM es debida a la respuesta hiperadrenal por hiperinsulinemia o es una consecuencia directa de la disfunción renal cuando previamente ha aparecido proteinuria. Para la mayoría de los autores, no obstante, el mecanismo sería de origen multifactorial: disfunción endotelial, el declive de la función renal por nefroangioesclerosis y la propia hiperinsulinemia que pone en marcha mecanismos presores de origen adrenal, sin olvidar sus acciones remodeladoras en todos los lechos vasculares, o la

facilitación de la reabsorción de sodio y agua por acción glomerular directa. Este conjunto de mecanismos establecería una base sinérgica, y entre todos ellos contribuirían, en mayor o menor medida, a provocar una modificación tensional al alza²⁶.

En la DM2 puede darse cualquier forma de HTA, pero como la DM2 suele presentarse a partir de la quinta o sexta década de la vida, es más común que la modalidad habitual de HTA sea la forma sistólica aislada, típica del anciano. Recientes estudios han señalado que la HTA sistólica es un factor predictivo de riesgo cardiovascular de mucha mayor potencia que la HTA diastólica. De hecho, la sobrecarga ventricular izquierda por HTA sistólica eleva significativamente el trabajo cardíaco y aumenta el consumo miocárdico de oxígeno, que debería ser suministrado por un sistema coronario que en la mayoría de los casos es defectuoso. Esto conlleva la aparición de disfunción ventricular izquierda aguda o crónica, así como fenómenos isquémicos del tipo de la angina o el infarto miocárdico²⁶.

La importancia de la HTA, que coexiste con la DM como factor de riesgo cardiovascular grave, fue puesta de manifiesto en el VI Informe del *Joint National Committee*²⁷ y en las Guías de la OMS/SH (*International Society of Hypertension*) de 1999²⁸. Se sabe que en el 80% de los casos, la muerte del hipertenso diabético es de causa cardiovascular; además, la nefropatía diabética que se complica por la HTA asociada acorta seriamente las expectativas de vida.

5.2. Dislipemia diabética

La dislipemia diabética se caracteriza por la asociación de hipertrigliceridemia debido a un aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), disminución de los niveles de colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad), aumento leve-moderado de la concentración de colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad), predominio de partículas LDL pequeñas y densas, aumento de apolipoproteína (Apo) B, aumento de los AGL y aumento de partículas residuales²⁹. Estas alteraciones conllevan una modificación de los siguientes índices: aumento del índice colesterol total/HDL, aumento del colesterol no-HDL y aumento del índice ApoB/ApoA.

El exceso de grasa abdominal produce un aumento de la liberación de AGL procedentes de los adipocitos resistentes a la insulina. El aporte en exceso de AGL al hígado induce la síntesis hepática de TG que, a su vez, estimula la producción de apolipoproteína B (ApoB). De este modo, la resistencia a la insulina a través de una sobrecarga hepática de AGL promueve una sobreproducción de partículas VLDL ricas en TG, hecho que explica la hipertrigliceridemia de estos sujetos. El aumento de partículas VLDL ricas en TG aumenta la expresión de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP), que permite la transferencia de lípidos entre las lipoproteínas. En este sentido, las partículas HDL ceden

ésteres de colesterol a las lipoproteínas que contienen ApoB y, a su vez, estas partículas con ApoB transfieren triglicéridos a las partículas HDL. De este modo se produce un enriquecimiento en el contenido de triglicéridos de la partícula HDL que va a experimentar una modificación en su catabolismo. Las partículas HDL ricas en triglicéridos son sustrato tanto para la lipoproteinlipasa periférica como para la lipasa hepática que hidroliza sus triglicéridos. La partícula resultante es una partícula HDL pequeña y con escaso contenido en colesterol que justifica las concentraciones bajas de colesterol HDL de estos sujetos. La hidrólisis de los triglicéridos de las partículas HDL induce la disociación de moléculas de ApoA desde las HDL, favoreciendo su filtrado y su catabolismo renal. Esta eliminación aumentada de ApoA a nivel renal facilita también la concentración baja de HDL de sujetos con diabetes e hipertrigliceridemia. Otro de los mecanismos propuestos que contribuye a las bajas concentraciones de HDL es la disminución de la síntesis hepática de ApoA. La sobreproducción hepática de partículas VLDL produce un aumento en la concentración de ApoB y el aumento de partículas LDL pequeñas y densas. El incremento de ApoB se debe al aumento de su síntesis hepática, y su elevación en plasma indica aumento del número total de partículas que contienen ApoB, ya que las VLDL, IDL y LDL contienen una sola molécula de ApoB por cada molécula lipoproteica. El aumento de partículas LDL ricas en triglicéridos, que son sustrato de las lipasas, favorece la presencia de partículas LDL pequeñas y densas³⁰ (Figura 3).

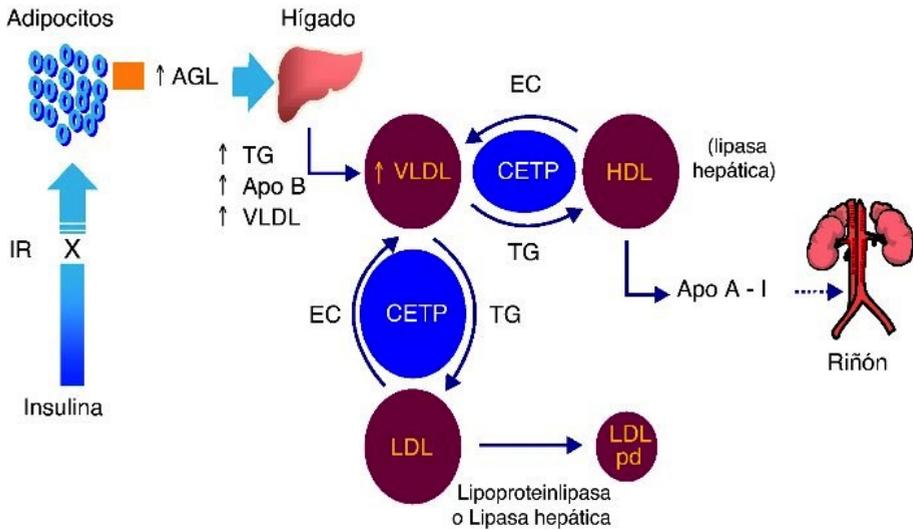


Figura 3: Patogenia de la dislipemia diabética. Tomado de Referencia 30. (Abreviaturas: AGL: ácidos grasos libres; Apo: apolipoproteína; CETP: proteína transferidora de ésteres de colesterol; EC: ésteres de colesterol; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IR: insulinresistencia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; pd: pequeñas y densas; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad).

La prevalencia de dislipemia es 2-3 veces más frecuente en la población con diabetes que en la no diabética, aproximadamente del 40-60%³¹. Aunque la elevación de los niveles de LDL es el principal factor pronóstico de RCV en diabetes, el HDL bajo y el aumento de TG contribuyen de forma decisiva en el elevado RCV de la diabetes. Por este motivo, las principales recomendaciones de práctica clínica enfatizan, una vez conseguido el objetivo terapéutico en LDL, la necesidad de alcanzar los objetivos de HDL y TG para disminuir el riesgo cardiovascular residual³².

Existe una relación directa entre la dislipemia y la enfermedad arteriosclerosa, tanto en población general como en diabéticos³³. Los principales estudios de prevención CV han demostrado que el

tratamiento hipolipemiante comporta una reducción del RCV del 25-55%, con una favorable relación coste-beneficio. En población diabética, el tratamiento intensivo de la dislipemia reduce las muertes de causa CV un 17-50%, la mortalidad total un 12-40%, los episodios coronarios un 24-40% y los ictus un 27-40%³⁴.

La lipoproteína (a) [Lp(a)] es una lipoproteína constituida por la asociación de una partícula de LDL y una ApoA. Las concentraciones plasmáticas de Lp(a) presentan un espectro muy amplio y están fuertemente condicionadas por factores genéticos, aunque en estudios poblacionales en España el 75% de las personas tenían valores < 30 mg/dl y la mediana se situaba en torno a 12 mg/dl³⁵. Varios trabajos han confirmado la asociación de valores elevados de Lp(a) con ECV³⁶, si bien la determinación de la misma no constituye una práctica clínica generalizada.

5.3. Obesidad e insulinresistencia

La obesidad está relacionada de forma muy estrecha con la DM2, ya que, como se ha comentado anteriormente, la obesidad es el principal factor etiopatogénico ambiental causante de DM2. La obesidad se refiere a un exceso de grasa corporal, aunque para definirla y clasificarla utilizamos la relación entre el peso corporal y la talla. La mayoría de los sujetos con DM2 presenta un exceso de grasa corporal, que según el grado se clasifica en sobrepeso u obesidad.

La obesidad es considerada una enfermedad metabólica crónica con riesgo cardiovascular asociado y una morbimortalidad aumentada. Actualmente la AHA (*American Heart Association*) estima que el sobrepeso y la obesidad son tan importantes como otros factores de riesgo clásico relacionados con la enfermedad coronaria. La relación entre la obesidad central y la enfermedad cardiovascular es compleja. Se debate si se trata de una relación indirecta mediada por otras patologías asociadas (diabetes, hipertensión y dislipemia) o es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular³⁷, aunque la tendencia es considerarla un factor de riesgo independiente. La obesidad está relacionada con niveles elevados de citocinas proinflamatorias³⁸, lo cual eleva el RCV. La distribución central de la grasa (circunferencia de cintura mayor de 102 cm en hombres) está relacionada, de manera independiente, con la morbimortalidad cardiovascular a través de un síndrome metabólico aterogénico. La actividad metabólica de la grasa intraabdominal causa liberación de AGL, que drenan directamente al hígado a través del sistema venoso portal, dificultando el metabolismo hepático de la insulina y potenciando la hiperinsulinemia y la RI.

Asimismo, la obesidad se asocia a numerosos FRCV como dislipemia, HTA, diabetes, marcadores inflamatorios y estado protrombótico. El nexo de unión entre la obesidad y estos factores de

riesgo cardiovascular es la RI³⁹.

Como se ha detallado en el apartado de fisiopatología de la DM2, la RI juega un papel fundamental en la historia natural de la DM2. Además, la RI es el mecanismo subyacente de la relación entre la DM2 y otros FRCV como son la HTA, dislipemia y obesidad.

5.4. Tabaquismo

La relación entre tabaco y enfermedad cardiovascular está bien documentada. El tabaco actúa de forma sinérgica con otros factores de riesgo, de forma que los fumadores con hipertensión e hipercolesteremia pueden multiplicar su mortalidad cardiovascular por 20. El mecanismo de acción del tabaco sobre el sistema cardiovascular es complejo, alterando las condiciones hemodinámicas y produciendo disfunción endotelial, alteraciones protrombóticas y aterogénicas, empeoramiento del perfil lipídico y del metabolismo hidrocarbonado y aumento de numerosos factores proinflamatorios. Estudios poblacionales clásicos como el *Minnesota Business Men Study* y el *Framingham Study* ya demostraron no sólo la relación tabaco-enfermedad cardiovascular, sino la relación dosis-efecto, según la cual cada 10 cigarrillos diarios se produce un 18% de incremento de mortalidad en hombres y 31% en mujeres⁴⁰.

El efecto cardiovascular más conocido del tabaquismo es la enfermedad coronaria. La función endotelial se altera

inmediatamente al fumar. Esto se ha comprobado en las arterias coronarias epicárdicas, incluso en individuos sin enfermedad coronaria, en los que se puede reducir la luz de los vasos coronarios hasta un 40%. Además, es un conocido factor de riesgo para la producción de espasmo coronario. Esta vasoconstricción puede iniciar fácilmente la rotura de una placa aterosclerótica. La disfunción endotelial se agrava progresivamente según se incrementa el número de cigarrillos, aunque esto parece ser reversible, como lo demuestra que los exfumadores tienen una función endotelial similar a la de los no fumadores⁴¹. Los efectos hemodinámicos del tabaco son debidos fundamentalmente a la acción de la nicotina, la cual produce liberación de norepinefrina y aumento de adrenalina circulante, con una elevación inmediata de la presión arterial y las resistencias periféricas. Esto unido al efecto del monóxido de carbono, que disminuye la capacidad de transporte de oxígeno, puede desencadenar un episodio de isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria.

Además de relacionarse con la cardiopatía isquémica, el tabaco se relaciona con el resto de enfermedades cardiovasculares, como el accidente cerebrovascular (ACV) y la enfermedad arterial periférica (EAP). En un meta-análisis de estudios que analizaron la relación de tabaquismo con enfermedad cerebrovascular, se encontró un aumento del 50% del riesgo de ACV en los fumadores⁴².

El tabaquismo produjo un aumento del riesgo de EAP entre 2 y 5 veces con respecto a los no fumadores⁴³.

5.5. Inflamación crónica

Numerosos estudios epidemiológicos prospectivos han puesto de manifiesto que la proteína C-reactiva ultrasensible (PCRu) es un predictor independiente de riesgo cardiovascular (RCV), incluso en pacientes sin ECV conocida, considerándose un FRCV emergente que optimiza la detección del RCV y su manejo^{44,45}.

La PCR es una proteína reactante de fase aguda considerada un marcador de inflamación. Se sintetiza en el hígado en respuesta a citocinas tales como las interleucinas (IL-1, IL-6) y el TNF α . En condiciones normales está presente en el plasma de forma estable a bajos niveles; sin embargo puede elevarse en procesos infecciosos y en condiciones inflamatorias como la ECV. Otros biomarcadores de inflamación como citocinas, quimiocinas y moléculas solubles de adhesión, aunque son medibles en sangre, no se analizan de rutina en los laboratorios porque precisan métodos más sofisticados, siendo la PCRu el marcador usado de rutina para medir la inflamación crónica⁴⁶.

Los niveles elevados de homocisteína también se han correlacionado con un aumento del RCV, aunque los meta-análisis sugieren que la hiperhomocisteinemia identifica a pacientes con

aterosclerosis establecida y no es un marcador predictivo de futuros eventos cardiovasculares⁴⁷.

Las guías de RCV clasifican a los pacientes según su PCRu en bajo riesgo (PCR < 1mg/l), moderado (1-3 mg/l) y alto (> 3 mg/l)⁴⁸. En el pasado se estableció que valores de PCR > 10 mg/l eran indeterminados y se consideraban elevados por un proceso inflamatorio general; sin embargo, Ridker *et al.*, publicaron en una cohorte de casi 28.000 mujeres que los valores extremos de PCR debían tenerse en cuenta⁴⁹, siendo la relación entre PCRu y RCV positiva y continua, de tal forma que las mujeres con PCR < 0,5 mg/l presentaron un RCV de 1,0, aquellas con PCR entre 5-10 mg/l de 4,9 y cuando la PCRu era > 20 mg/l el RCV aumentó a 7,6.

5.6. Escalas de riesgo cardiovascular

Las escalas de RCV se han mostrado útiles para calcular el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) poblacional, y así estratificar a los pacientes a la hora de recibir tratamientos de prevención de ECV. Aunque el paciente diabético es considerado de muy alto riesgo cardiovascular, las escalas de RCV siguen siendo útiles en esta población porque no todos los pacientes con DM2 tienen el mismo RCV, sino que depende de los FRCV asociados y de la evolución de la diabetes⁵⁰.

Disponemos de múltiples escalas de RCV, cada una con sus ventajas e inconvenientes. En nuestro trabajo hemos utilizado como

escala basada en población general el SCORE y como específica para población diabética, la UKPDS.

La escala SCORE es el fruto del proyecto SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*)⁵¹, en el que se utilizaron datos de 14 estudios de 12 países europeos, entre ellos España. Se estudiaron 88.080 mujeres y 117.098 hombres, con una media de seguimiento de 13 años. Se calcularon ecuaciones de riesgo para países de alto riesgo cardiovascular y otros de bajo riesgo cardiovascular, como España. El riesgo calculado es cardiovascular fatal a 10 años. Se considera como umbral para definir alto RCV el 5% de riesgo fatal cardiovascular, que equivale al 20% de riesgo coronario total. Las tablas se han elaborado en población sin ECV, por lo que deben emplearse en prevención primaria. Las tablas presentan cuadrículas de colores en base al colesterol total y presión arterial sistólica según la edad, el sexo y el tabaquismo (Anexo 1). Aunque en las cohortes originales se incluyeron sujetos diabéticos, el método diagnóstico y el registro de diabetes ha sido muy diferente de unas cohortes a otras, por lo que se decidió no introducir la diabetes como variable de estratificación. No obstante, recomiendan como aproximación para sujetos diabéticos multiplicar por 2 en el caso de los varones y por 4 en el caso de las mujeres, el riesgo obtenido por las tablas.

La escala UKPDS se construyó basándose en los datos de 53.000 pacientes diabéticos del estudio UKPDS. Ésta calcula el riesgo (con el intervalo de confianza al 95%) a 10 años de sufrir un evento

coronario y ACV (fatal y no fatal). Es específica para pacientes diabéticos e incorpora la HbA1c, la presión arterial sistólica, los niveles de colesterol total y HDL, la edad, el género, el grupo étnico, el hábito tabáquico, la presencia de fibrilación auricular y el tiempo de evolución de la diabetes⁵² (Anexo 2).

6. Hipogonadismo

Muchos estudios describen la asociación entre hipogonadismo y DM2, siendo su frecuencia en varones con DM2 entre un 25-40%^{53,54,55,56}. Tan importante es esta asociación que *The Endocrine Society* actualmente recomienda la medición de testosterona en varones con DM2 de forma rutinaria⁵⁷.

El hipogonadismo es relativamente infrecuente en varones con diabetes tipo 1, por lo que los niveles bajos de testosterona no se deben a la hiperglucemia *per se*⁵⁸. Por otra parte, existe una relación inversa entre los niveles de testosterona y de insulina en varones sanos⁵⁹ y se ha documentado que unos niveles bajos de testosterona son capaces de predecir resistencia a la insulina y DM2⁶⁰. Además, en todos los trabajos anteriores se ha encontrado una relación inversa entre niveles de testosterona e IMC, siendo más frecuente el hipogonadismo en pacientes obesos. Todos estos datos orientan a que en la patogénesis del hipogonadismo interviene la RI.

Varios trabajos relacionan el hipogonadismo con el desarrollo de aterosclerosis⁶¹ y aumento del riesgo de ECV entre dos y tres veces⁶². La relación inversa entre niveles de testosterona y FRCV como obesidad⁵⁹, hipertensión arterial⁶³, dislipemia⁶⁴ y glucemia⁶⁵ confirma la relación entre hipogonadismo y riesgo de ECV. Además, se ha encontrado relación entre niveles bajos de testosterona y disfunción endotelial⁶⁶, independientemente de la presencia de otros FRCV. Estos hallazgos han llevado a considerar el tratamiento sustitutivo con testosterona para reducir el RCV, aunque este posible beneficio está aún por demostrar⁶⁷.

Aunque el diagnóstico de hipogonadismo clínico requiere cifras de testosterona bajas junto a síntomas compatibles con HH, la mayoría de los estudios basan el diagnóstico de HH en el hallazgo de niveles bajos de testosterona⁶⁵. Las últimas guías para el diagnóstico de hipogonadismo de inicio tardío en varones, publicadas por un panel de expertos europeo y americano consideran que el nivel de testosterona total (TT) normal es > 12 nmol/l (350 ng/dl) y de testosterona libre (TL) es > 225 pmol/l (65 pg/ml)⁶⁸.

La TT está compuesta por tres fracciones: 1) testosterona unida a SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales); 2) testosterona unida a albúmina, cuya baja afinidad de la unión permite que esta fracción se comporte como la TL; 3) TL, fracción biológicamente activa que se introduce en los tejidos y se une a sus

receptores en el órgano diana. Tanto la testosterona unida a albúmina como la TL son biológicamente activas y constituyen la testosterona biodisponible (TB). La TB refleja mejor el estado androgénico que la TT, ya que representa la fracción de testosterona con actividad biológica y además los niveles de TT están influenciados por la concentración de SHBG, que pueden variar en algunas situaciones clínicas (disminuye en obesidad y a medida que aumenta la edad y aumenta en pacientes con insuficiencia hepática e hipertiroidismo). La determinación de TL y TB es muy laboriosa y no se realiza de forma rutinaria en los laboratorios. La estimación mediante la fórmula de Vermeulen⁶⁹ obtiene unos datos fiables que se correlacionan con los niveles reales de las fracciones de testosterona.

7. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus

La diabetes conlleva el desarrollo de múltiples complicaciones crónicas a nivel sistémico. El desarrollo de estas complicaciones está ligado fundamentalmente al tiempo de evolución de la diabetes y al mal control glucémico, aunque no todos los pacientes responden igual a un mismo control glucémico, interviniendo otros factores como la predisposición individual o la asociación con otros FRCV⁷⁰.

El estudio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) dejó patente la asociación entre control glucémico y

complicaciones crónicas de las DM, mostrando que los regímenes terapéuticos intensivos que redujeron las concentraciones de HbA1c hasta menos de 7% produjeron reducciones mantenidas de la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía, en concreto, cada disminución de la HbA1c del 1% redujo el riesgo de complicaciones relacionadas con la DM en un 21%, de muerte relacionada con la diabetes en un 21%, de infarto de miocardio en un 14% y de complicaciones microvasculares en un 37%⁷¹. El estudio *Steno-2*, que aleatorizó a 160 pacientes diabéticos con microalbuminuria al tratamiento convencional o un tratamiento intensivo de la diabetes, HTA, dislipemia, microalbuminuria y antiagregación, seguidos durante 7,8 años mostró que el tratamiento intensivo producía reducciones significativas de la ECV (53%), la nefropatía (61%), la retinopatía (58%) y la neuropatía autónoma (63%)⁷². El estudio DIGAMI⁷³ (*Diabetes mellitus Insulin-Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction*) demostró una reducción de la mortalidad cardiovascular del 28% en pacientes diabéticos con infarto agudo de miocardio que recibieron tratamiento intensivo con insulina en infusión continua. El DIGAMI 2⁷⁴ nos enseñó que en el grupo de pacientes a los que se les había administrado insulina en la fase aguda del infarto de miocardio, el tratamiento a largo plazo con insulina, comparado con otros tipos de antidiabéticos que conseguían el mismo control glucémico, no redujo los episodios de re-infarto no fatal ni los ACV. Sin embargo, sigue concluyendo que el nivel de glucemia es un predictor potente e independiente de la mortalidad a

largo plazo, por lo tanto el control glucémico es una parte importante de su tratamiento.

Muchos análisis epidemiológicos han mostrado una relación continua entre el control glucémico y la incidencia de complicaciones y hasta la publicación del estudio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)⁷⁵ no se había encontrado ningún límite inferior de HbA1c a partir de la cual una reducción adicional no redujera aún más el riesgo de complicaciones. Sin embargo el estudio ACCORD mostró que en el grupo de tratamiento intensivo (HbA1c<6%) se producía un aumento de mortalidad cardiovascular⁷⁶, explicada sobre todo porque el mayor número de hipoglucemias inherentes a un tratamiento intensivo podrían haber precipitado un episodio de ECV⁷⁷. Otros factores que podrían haber contribuido en este inesperado hallazgo fueron que en el 90% de los pacientes del grupo intensivo se utilizó la rosiglitazona, que en la patogénesis de las complicaciones macrovasculares intervienen más factores que el control de la glucemia (control de la hipertensión, dislipemia e hipercoagulabilidad), que la reducción de la HbA1c fue rápida y que el grupo intensivo tuvo mayor ganancia de peso.

Estudios similares, como el ADVANCE⁷⁸ (*Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN MR Controlled Evaluation*) no han mostrado un aumento de mortalidad en los pacientes del grupo intensivo. El estudio ADVANCE comparó en

11.140 pacientes con DM2 un tratamiento estándar vs intensivo para la glucemia (añadiendo gliclazida de liberación modificada). El objetivo de HbA1c para el grupo intensivo fue <6,5%. Tras 5 años de seguimiento, el grupo con tratamiento intensivo, que consiguió una HbA1c de 6,5% (comparado con 7,3% en el grupo estándar), presentó una reducción del riesgo relativo de eventos macro y microvasculares del 10%, sobre todo a expensas de la reducción del riesgo de nefropatía del 21%.

Las complicaciones crónicas se clasifican en dos grandes grupos: complicaciones microvasculares y macrovasculares (Figura 4). Las complicaciones microvasculares o microangiopáticas son alteraciones de pequeño vaso y son específicas de la diabetes e incluyen la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía diabéticas. Las macrovasculares o macroangiopáticas se deben a afectación de grandes vasos y engloban la cardiopatía isquémica, el accidente cerebrovascular y la arteriopatía periférica. Aunque estas últimas no son específicas de la diabetes, presentan ciertas características distintivas cuando aparecen en el paciente diabético.

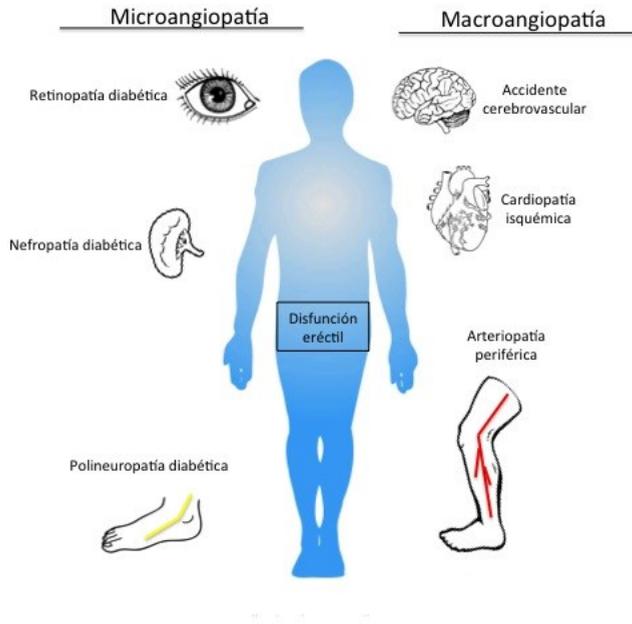


Figura 4: Complicaciones crónicas de la diabetes.

7.1. Complicaciones microvasculares

Las manifestaciones microangiopáticas se caracterizan por la afectación de los pequeños vasos de la microcirculación de la retina, el glomérulo renal y los nervios periféricos.

7.1.1. Retinopatía diabética

La retinopatía diabética (RD) representa en los países industrializados la principal causa de ceguera en adultos junto con el

glaucoma⁷⁹. Aparece en más del 60% de pacientes con DM2 a los 20 años de evolución de la enfermedad, presentándose aproximadamente en el 20% de los pacientes recién diagnosticados de DM2⁸⁰. La prevalencia de RD se relaciona fundamentalmente con los años de evolución de la DM y con el control metabólico, aunque también influyen factores genéticos, asociación con otros FRCV y nuevos marcadores bioquímicos, entre los que destacan la proteína C quinasa (PCK), los productos finales de glicación avanzada (AGE), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y la disminución de la expresión del gen del factor derivado del epitelio pigmentario (PRDF)⁸¹.

Las claves para prevenir la pérdida de agudeza visual por RD son la detección precoz, el seguimiento especializado en pacientes afectados y el tratamiento con láser en el momento apropiado. La detección precoz debe realizarse con un método con alta sensibilidad y especificidad y que permita el estudio periódico de la mayor parte de la población con DM. Las técnicas más comunes son: oftalmoscopia indirecta con lámpara de hendidura (sensibilidad y especificidad superiores al 80%), fotografía digital midriática de varios campos (sensibilidad y especificidad superiores al 85%) y fotografía digital no midriática (sensibilidad y especificidad superiores al 80%). Las dos primeras deben ser realizadas por personal experto, mientras que la última puede realizarla personal técnico no médico. La fotografía digital midriática de varios campos se considera la

técnica *gold standard* pero precisa un instrumental complejo y de elevado coste. En nuestro medio, la técnica utilizada es la oftalmoscopia indirecta con lámpara de hendidura realizada por un médico especialista en Oftalmología.

La RD se clasifica en no proliferativa (RDNP) y proliferativa (RDP) según la clasificación clínica internacional de la RD (*Global Diabetes Retinopathy Project Group, GDRPG*)⁸². Las lesiones que se encuentran en cada estadio son las siguientes:

- Los cambios que definen la RDNP son: microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, exudados duros, exudados blandos o algodinosos, arrosamiento venoso, anomalías microvasculares intrarretinianas, edema retiniano y edema de mácula.

- La RDP se caracteriza por las siguientes lesiones: neovascularización, proliferación fibrosa, contracción del vítreo, desprendimiento de vítreo posterior, hemorragias intravítreas o prerretinianas y desprendimiento de retina.

La detección precoz de RD y su pronto tratamiento pueden disminuir la incidencia de la pérdida de visión grave en más del 50% de casos de edema macular y en el 90% de RDP. La aplicación precoz de la fotocoagulación puede prevenir la pérdida moderada de visión y la evolución a ceguera.

7.1.2. Nefropatía diabética

Respecto a la nefropatía diabética (ND), es la primera causa de inclusión en programas de hemodiálisis y se presenta en el 20-40% de pacientes con DM2². La manifestación conocida más precoz de la ND es la microalbuminuria o nefropatía precoz (presencia en la orina de 30 a 300 mg de albúmina en 24 horas). Cuando la concentración de albúmina es superior a 300 mg/24 horas se denomina macroalbuminuria, proteinuria o nefropatía manifiesta⁸³. En esta fase la ND conduce a la aparición de hipertensión arterial.

Una vez que el paciente desarrolla nefropatía manifiesta, el filtrado glomerular (FG) se va reduciendo gradualmente, si no se realiza ninguna intervención específica. La tasa de reducción del FG es muy variable entre individuos, entre 2-20 ml/min por año. Cuando el FG es menor de 60 ml/min se puede hablar de enfermedad renal crónica (ERC). La ERC se clasifica según las categorías de FG, albuminuria y etiología del daño renal⁸⁴.

Entre el 20-40% de los pacientes con microalbuminuria progresan a macroalbuminuria y a los 20 años aproximadamente el 20% progresarán a enfermedad renal crónica grado 5 (FG < 15 ml/min) que requiere hemodiálisis.

La presencia de microalbuminuria además de indicar afectación renal es un marcador independiente de RCV⁸⁵. Asimismo, el paciente con ERC presentan un RCV más elevado al que correspondería a la acumulación de los FRCV, por lo que deben ser considerados como pacientes de RCV alto; de hecho, los pacientes con ERC presentan más riesgo de muerte cardiovascular que de llegar a necesitar tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis o trasplante renal⁸⁶.

Para detectar de forma precoz la ND se recomienda la determinación de microalbuminuria a todos los pacientes en el debut de la DM2 y posteriormente de forma anual.

7.1.3. Neuropatía diabética

Las neuropatías diabéticas consisten en varios síndromes clínicos distintivos con diferentes manifestaciones clínicas, distribuciones anatómicas, evoluciones clínicas y, posiblemente, fisiopatologías subyacentes. Se definen como la presencia de síntomas y/o signos de disfunción de los nervios periféricos en pacientes con DM tras la exclusión de otras causas. La neuropatía diabética incluye manifestaciones tanto somáticas como autonómicas del sistema nervioso periférico⁸⁷. La clasificación clínica divide a las neuropatías en polineuropatías o mononeuropatías. Dentro de las polineuropatías, éstas se clasifican en 1) sensoriales

(aguda sensorial y crónica sensoriomotora), 2) autonómicas (cardiovascular, gastrointestinal y genitourinaria), 3) amiotrofia proximal motora y 4) troncal. Las mononeuropatías se clasifican en mononeuritis aislada o múltiple.

La polineuropatía distal sensitivomotora, denominada frecuentemente polineuropatía diabética (PND) es la neuropatía diabética más frecuente. La prevalencia de la misma varía mucho según las series, aunque se estima que aparece en aproximadamente el 20% de los diabéticos tipo 2⁸⁸, aunque su prevalencia va aumentando en relación a la edad y la duración de la diabetes. La presentación clínica de los síntomas tiende a ser intermitente, el dolor es más pronunciado por la noche y se acompaña de adormecimiento, inquietud y sensación de piernas dormidas. En el examen clínico aparece la pérdida sensorial simétrica en una distribución en calcetín, con disminución de los reflejos aquileos e incluso los rotulianos. La debilidad muscular es poco frecuente, salvo en casos muy avanzados en los pequeños músculos de los pies y las manos, aunque los síntomas de neuropatía autonómica son más frecuentes como la piel seca y los callos plantares⁸⁹.

El diagnóstico se establece generalmente por la clínica, acompañado de pruebas instrumentales en la consulta; en casos especiales se recurre a técnicas electrofisiológicas. El diagnóstico clínico se realiza a partir de cuestionarios sencillos de la presencia o

no de una serie de síntomas y/o signos. Las pruebas instrumentales consisten en: 1) monofilamento de Semmes-Weinstein que mide la sensibilidad táctil; 2) diapasón graduado de Rydel-Seiffer, que evalúa la sensibilidad vibratoria; 3) prueba del umbral de vibración con biotensiómetro, que mide la activación de los mecanorreceptores y su conducción por los axones de fibras mielinizadas gruesas de la columna dorsal; 4) prueba de umbral térmico, que mide la sensación térmica conducida por las fibras delgadas mielinizadas y no mielinizadas de los tractos anterolaterales de la columna vertebral; 5) pruebas de la función autonómica, que miden la respuesta cardiovagal y la función adrenérgica.

La etiopatogenia es multifactorial, aunque la hiperglucemia es la causa primaria, que incrementa la acumulación de sorbitol y fructosa en los nervios junto a la disminución de mioinositol y Na/K ATPasa. Otros mecanismos subyacentes son inmunológicos (anticuerpos antigangliósidos), anticuerpos antifosfolípido e insuficiencia microvascular⁹⁰.

El mejor tratamiento es el preventivo, controlando la glucemia, ya que la normoglucemia previene la aparición y retarda la progresión de la neuropatía. No se dispone de fármacos que prevengan su aparición o retrasen su progresión, sólo tratamiento sintomático con distintos grupos farmacológicos.

7.2. Complicaciones macrovasculares

Las manifestaciones macroangiopáticas se caracterizan por el desarrollo de aterosclerosis en las arterias del miocardio, el cerebro y las extremidades inferiores. La aterosclerosis del paciente diabético tiene las mismas características histológicas que la del no diabético, pero se diferencia en que es más extensa, con una progresión más rápida y de aparición más precoz⁹¹.

La importancia de las complicaciones macrovasculares radica en que constituyen la causa más frecuente de muerte de los pacientes con DM2. Se estima que el 75% de los pacientes con diabetes muere de ECV, siendo en concreto la cardiopatía isquémica la causa más frecuente de muerte del paciente diabético⁹².

La DM2 aumenta el riesgo relativo de ECV en 2-4 veces respecto al de la población general, siendo mayor del 20% a los 10 años de evolución de la diabetes, adelantando la edad de aparición de los eventos cardiovasculares unos 15 años antes que el paciente sin diabetes. El aumento del RCV es especialmente alto en mujeres. La acumulación de FRCV como la dislipemia, HTA, hiperglucemia, hiperinsulinemia y factores protrombóticos puede explicar el aumento de ECV en pacientes diabéticos.

La relación entre diabetes y ECV es tan estrecha que la “*American Heart Association*” ha llegado a decir que aunque la diabetes es un trastorno del metabolismo de la glucosa, puede considerarse por sí misma una ECV⁹³ y en la actualidad, la DM está considerada como un equivalente de ECV. La mortalidad del paciente diabético es similar a la de un paciente no diabético que ha sufrido un evento cardiovascular (alrededor del 20%). Por este motivo, y desde el punto de vista preventivo, las intervenciones recomendadas en el paciente diabético son las mismas que para pacientes que han sufrido un evento cardiovascular⁹⁴.

Varios trabajos refrendan estas guías⁹⁵, aunque estudios más recientes confieren a la diabetes un RCV algo menor, situándola por debajo de los pacientes con ECV establecida⁹⁶. Esta disparidad de resultados podría deberse a que el riesgo cardiovascular de un paciente diabético está determinado tanto por la propia diabetes⁹⁷ como por la asociación de esta condición con otros FRCV como la HTA, la dislipemia, el tabaquismo, la obesidad o la inflamación crónica⁹⁸, siendo mayor a medida que se agrupan más factores⁹⁹. En la prevención secundaria no hay tanta discrepancia de opiniones y todos los trabajos están de acuerdo en que el paciente diabético que ha sufrido un evento cardiovascular es un paciente de muy alto riesgo para la aparición de un segundo evento y la mortalidad de un paciente con DM2 con enfermedad vascular establecida es mucho

mayor que en el paciente sin diabetes, siendo el grupo de pacientes con un peor pronóstico.

Las complicaciones macrovasculares se clasifican en: cardiopatía isquémica (CI), ACV y EAP.

7.2.1. Cardiopatía isquémica

Los pacientes diabéticos tienen mayor prevalencia de cardiopatía isquémica crónica (CIC), más probabilidad de tener un infarto agudo de miocardio (IAM), así como isquemia miocárdica más extensa, afectación de los 3 vasos epicárdicos o del tronco, enfermedad difusa y oclusiones completas, comparado con los pacientes no diabéticos. Mientras que la mortalidad por CIC en los últimos 30 años se ha reducido en los pacientes sin diabetes, no ha ocurrido así en los pacientes diabéticos¹⁰⁰. El riesgo de padecer CIC aumenta con la edad del sujeto y con la duración de la diabetes. Existe un diferente riesgo de CIC en distintas poblaciones diabéticas, siendo menor en los indios Pima, Tokio y en las ciudades de Hong Kong. Por el momento, no se dispone de ninguna explicación completa para estas observaciones, pero se plantea la hipótesis de que determinadas exposiciones tanto en la etapa prediabética como durante la diabetes influyen sólo en la progresión de las lesiones ateroscleróticas y no en su formación, por lo tanto, en las poblaciones en que es menos frecuente el inicio de la aterosclerosis

(como en los indios Pima, los japoneses de Tokio y los chinos de Hong Kong), también es menos frecuente la CIC asociada a la diabetes¹⁰¹.

En el pasado se debatía si el riesgo de los pacientes diabéticos era mayor o menor que el ligado a otros procesos como la HTA, la hipercolesterolemia, el tabaquismo o la existencia de antecedente de cardiopatía isquémica. El clásico trabajo finlandés de Haffner *et al.*, publicado en 1998 mostró que el RCV de los pacientes diabéticos era similar al de los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio sin DM⁹⁵. Los autores de este interesante trabajo compararon durante 7 años la incidencia de infarto de miocardio mortal y no mortal entre 1.373 pacientes no diabéticos y con antecedentes de infarto de miocardio previo, confrontándolos a 1.059 diabéticos sin antecedentes coronarios. Durante el periodo de observación y seguimiento, las tasas de infarto en los sujetos normoglucémicos, con y sin antecedentes de infarto, fue del 18,8 y el 3,5%, respectivamente ($p < 0,001$). En los diabéticos con y sin antecedentes de infarto, estas tasas fueron del 45 y el 20,2%, respectivamente (Figura 5). Después de ajustar diversas variables contaminantes, como el colesterol, la hipertensión, el tabaquismo, la edad, etc., los resultados revelaron que la posibilidad de infarto de miocardio era similar en diabéticos sin antecedentes de infarto que en los coronarios no diabéticos con infarto previo. Estos datos revelan que la DM2 es un proceso grave cuya principal complicación es el infarto de miocardio. En este sentido, ya se habían comunicado datos similares en el *Scandinavian*

*Simvastatin Survival Study*¹⁰², cuyo período de seguimiento fue sensiblemente más corto (5,4 años).

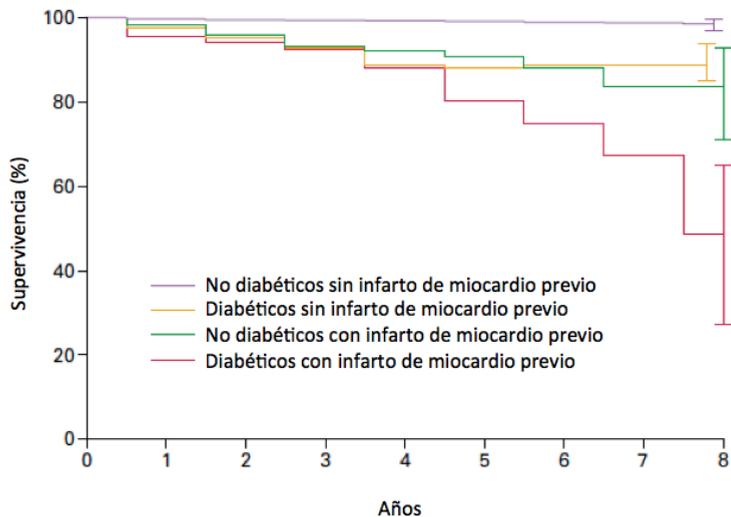


Figura 5: Probabilidad de muerte por enfermedad coronaria según presencia de diabetes e infarto de miocardio previo. Tomada de Referencia 95. Probabilidad de muerte por enfermedad coronaria estimada mediante Kaplan-Meier en 1.059 sujetos con DM2 y 1.378 sujetos sin diabetes con y sin infarto de miocardio previo.

Además, en la DM2 la fase aguda del infarto de miocardio cursa con complicaciones, del tipo de la disfunción ventricular aguda, arritmias y muerte cardiaca, entre 2-5 veces más frecuentes que en la fase aguda de los infartos de los IMA de pacientes normoglucémicos. Del mismo modo, las expectativas de vida y la función ventricular izquierda en la fase crónica de la CI cursan de manera más desfavorable en el diabético, en el que, además, las lesiones de los vasos coronarios son anatómicamente más complejas, observándose lesiones arrosariadas múltiples en un mismo vaso, arteriopatía coronaria difusa o fino calibre de los segmentos postestenóticos,

entre otros¹⁰³.

Por otro lado, la revascularización miocárdica con cualquiera de los procedimientos actuales (bypass aortocoronario, angioplastia, stent, etc.) ha dado buenos resultados en los últimos 20 años, al alargar y mejorar la calidad de vida de los pacientes coronarios. Los diabéticos con problemas isquémicos se han beneficiado igualmente de estos procedimientos¹⁰⁴, pero la evolución a corto, medio y largo plazo es peor en ellos que en los sujetos sin DM¹⁰⁵.

La contribución del resto de FRCV también es importante y cuando la DM2 se asocia con HTA, el riesgo se potencia. En un seguimiento de 6,3 años de pacientes diabéticos con HTA se observó que éstos tuvieron el doble de eventos cardiovasculares que los diabéticos normotensos¹⁰⁶.

7.2.2. Accidente cerebrovascular

El riesgo de ACV isquémico es 2 veces mayor en varones con DM2 comparado con sujetos de la misma edad sin diabetes, ajustando por el resto de factores de riesgo de ACV¹⁰⁷. El riesgo se incrementa si se asocian HTA o dislipemia. No ocurre lo mismo con el ACV hemorrágico, que se presenta con una frecuencia similar en la población con y sin diabetes.

Por otra parte, los pacientes con DM presentan mayor mortalidad hospitalaria tras un ACV agudo y el pronóstico a largo plazo es significativamente peor, mostrando una frecuencia de secuelas alta, un mayor riesgo de recurrencia y una mayor mortalidad en los primeros seis meses. Por lo tanto, la posible explicación fisiopatológica al peor curso de los pacientes diabéticos con un ACV agudo se debe a la hiperglucemia de estrés, que contribuiría a un mayor volumen de lesión cerebral y una elevación más acusada del cortisol sérico.

Hasta la fecha, no se ha podido demostrar que un control estricto de la glucemia reduzca la aparición de ACV en pacientes diabéticos, al igual que el resto de las complicaciones macrovasculares. Las estrategias más efectivas para reducir el riesgo de ACV en DM2 son: el control estricto de la presión arterial (PA), preferentemente con fármacos que bloqueen el sistema renina-angiotensina, el uso de estatinas y los antiagregantes plaquetarios¹⁰⁸.

7.2.3. Enfermedad arterial periférica

La diabetes se considera el principal factor de riesgo para la aparición de isquemia grave en los miembros inferiores y para la amputación del miembro. La EAP es 2-3 veces más frecuente en sujetos de la misma edad con diabetes que sin ella¹⁰⁹, estimándose en un 8% en el momento del diagnóstico de la DM y alcanza el 45%

tras 20 años de evolución de la enfermedad¹¹⁰. Varios estudios han determinado la prevalencia de EAP en DM2, que varía según la edad de la población, el ámbito de estudio, las comorbilidades y el método diagnóstico utilizado, entre otros. En población española, Puras *et al.*, obtuvieron una prevalencia de EAP del 37,3% en diabéticos que acudían a consultas externas de Endocrinología¹¹¹.

La prevalencia de EAP es muy alta en sujetos con ECV establecida en otros territorios, así como en aquellos en prevención primaria con FRCV. La prevalencia de EAP en pacientes con HTA oscila entre el 20-40% y uno de cada 2-3 pacientes con cardiopatía isquémica o ictus isquémico tienen EAP.

Los factores de riesgo para el desarrollo de EAP han sido plenamente identificados y, básicamente, son los mismos que favorecen la aparición de la aterosclerosis. Éstos interrelacionan entre sí y se potencian en la patogenia de la aterosclerosis, y por tanto, de la EAP. Los factores de riesgo no modificables son la edad, la raza, el género masculino y los antecedentes familiares de enfermedad aterotrombótica. Los factores modificables son el tabaquismo, la DM, la HTA, dislipemia y la hiperhomocisteinemia. De éstos, la DM y el tabaco son los más específicamente relacionados con la EAP¹¹².

La EAP es una enfermedad de difícil diagnóstico por ser de presentación mayoritariamente asintomática. El método más coste-efectivo para determinar la prevalencia de EAP es la realización del índice tobillo/brazo (ITB), siendo patológico un valor menor de 0,9¹¹³.

Los pacientes con EAP mueren en un 40-60% de ECV, siendo la causa más frecuente de muerte. El aumento del riesgo de eventos está relacionado con la gravedad de la EAP.

Por todo lo anterior, es importante establecer la presencia de EAP en un paciente diabético, ya que su detección empeora su pronóstico, por lo que se debería intensificar el control de los FRCV.

7.2.4. Isquemia miocárdica silente

Una complicación macrovascular a nivel del corazón con entidad propia es la isquemia miocárdica silente. La IMS se define como la presencia de lesiones cardiacas de tipo isquémico sin que el paciente haya presentado los síntomas típicos de isquemia coronaria. La IMS aparece en un alto porcentaje de pacientes con DM2 sin sospecha clínica de CI. La aparición es más frecuente que en pacientes no diabéticos. La IMS se puede presentar como angina atípica (definida como la presencia de confusión, disnea, náuseas, vómitos, en lugar de dolor torácico), IAM silente e isquemia crónica silente. Los pacientes diabéticos desarrollan cualquiera de estas

formas de presentación con más frecuencia que los no diabéticos y cuando se estudian las lesiones subyacentes, se encuentran con más frecuencia que en pacientes no diabéticos lesiones coronarias de alto riesgo. Todas estas características confieren a esta entidad un especial interés.

La prevalencia de IMS varía en función de las características de la población estudiada y de los métodos diagnósticos utilizados, desde un 6,3%¹¹⁴ hasta un 22%¹¹⁵. En nuestro medio existen pocos datos sobre frecuencia de IMS en diabetes¹¹⁶ y no hemos encontrado trabajos publicados sobre IMS en concreto en pacientes varones con DM2 sin enfermedad macrovascular establecida y su relación con la disfunción eréctil.

Una explicación factible del infarto y los episodios isquémicos indoloros en pacientes con DM es la neuropatía autónoma con afectación de la inervación sensitiva del corazón. En autopsias de pacientes diabéticos que fallecieron de IAM asintomático, se hallaron cambios neuropáticos diabéticos característicos en las fibras simpáticas y parasimpáticas intracardiacas¹¹⁷ y en varios estudios se han correlacionado anomalías de la función autonómica cardiaca (evaluados mediante test de Valsalva y ortostatismo) con isquemia asintomática¹¹⁸. El umbral de percepción de la angina, que es el tiempo desde el comienzo de la isquemia miocárdica (valorada por la depresión del segmento ST) hasta el inicio del dolor torácico durante

una prueba de esfuerzo (PE), está prolongado en los pacientes con diabetes en comparación con los no diabéticos¹¹⁹.

Para detectar IMS se pueden utilizar pruebas anatómicas (tomografía computarizada, coronariografía), funcionales (test de esfuerzo), electrocardiografía ambulatoria (Holter) o pruebas de perfusión miocárdica con isótopos radiactivos. No existen diferencias en cuanto a sensibilidad y especificidad en los pacientes diabéticos con respecto a los no diabéticos.

Se ha descrito que aproximadamente un 2,5% de los hombres de mediana edad totalmente asintomáticos presentan isquemia silente. También se ha documentado que la mayoría de los pacientes ambulatorios con angina estable crónica tienen episodios de isquemia manifiesta con descenso del ST (medidos mediante un Holter de ECG) que cursa de forma totalmente asintomática. Asimismo, el uso frecuente de la PE en pacientes con factores de riesgo ha permitido identificar pacientes con enfermedad coronaria asintomática grave no diagnosticada previamente.

Existe controversia respecto al *screening* de isquemia miocárdica en pacientes diabéticos asintomáticos. La *Asociación Americana de Diabetes* (ADA) recomienda un enfoque basado en los FRCV (dislipemia, HTA, tabaquismo, antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz y presencia de microalbuminuria)². Sin

embargo, en el mismo estamento, la ADA comenta las limitaciones de este método, ya que el estudio DIAD (*Detection of silent myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic subjects*) encontró que con estas recomendaciones, no se detectaría un porcentaje importante de pacientes con IMS¹¹⁵. Se ha demostrado que un tratamiento intensivo de los FRCV de los pacientes diabéticos con alto RCV da los mismos resultados que una revascularización intensiva^{120,121}, por lo tanto no sería necesario someter al paciente a técnicas diagnósticas más peligrosas y costosas, ya que el pronóstico es el mismo que si no se realizasen, aunque se desconozca el alcance de las lesiones coronarias.

Debido a esta controversia, la presente tesis doctoral trata de abordar esta problemática y ofrecer datos más concluyentes en este sentido.

7.3. Disfunción eréctil

La disfunción eréctil (DE) se define como la incapacidad persistente o recurrente, de al menos 3 meses de duración, para conseguir o mantener una erección suficiente para realizar el acto sexual de forma satisfactoria¹²².

La DE es una complicación común entre los hombres con DM2. La prevalencia es muy variable según los trabajos debido a las

diferencias en las características de la población estudiada en cuanto a edad, tiempo de evolución de la diabetes y complicaciones asociadas. Se han publicado datos de prevalencia desde el 34%¹²³ hasta el 77%¹²⁴. Causa un gran impacto en la calidad de vida de los varones con diabetes, aunque, a menudo, pasa inadvertida clínicamente, a pesar de la facilidad de su diagnóstico y la eficacia de los medios terapéuticos actuales. Es un problema de salud cuya incidencia está aumentando debido al envejecimiento de la población, que requiere la implementación de estrategias de tratamiento¹²⁵.

El principal factor de riesgo de DE es la edad, lo cual se ha puesto de manifiesto en todos los estudios poblacionales sobre prevalencia y factores de riesgo de DE¹²⁶. El segundo factor de riesgo más importante de DE es la diabetes¹²⁷. Otros factores asociados con la DE son la HTA, obesidad, insulínresistencia, dislipemia y tabaquismo¹²⁸.

La DE del paciente diabético es multifactorial^{129,130}, interviniendo factores vasculares, neurológicos, hormonales y psicológicos, aunque la causa fundamental es orgánica (vascular y neurológica) y el papel de las anomalías hormonales es contradictorio en este sentido. A su vez, se ha descrito que la causa psicógena puede existir pero es menos frecuente en el paciente diabético¹³¹. En la fisiopatología intervienen varios mecanismos entre los que se

incluyen: insuficiencia de las arterias cavernosas; disfunción venooclusiva de los cuerpos cavernosos; y neuropatía autónoma. Como en otros grupos de pacientes, en los diabéticos también puede aparecer DE relacionada con causas anatómicas y las inducidas por fármacos¹³².

Para entender la fisiopatología de la DE es necesario conocer las nociones básicas sobre la hemodinámica de la erección. La erección se debe esencialmente al aumento del tamaño y la rigidez de los cuerpos cavernosos, al producirse un acúmulo de sangre a presión en el interior de los cuerpos eréctiles. Esto se produce cuando las terminaciones nerviosas y el endotelio liberan sustancias que relajan las células musculares lisas presentes en las trabéculas cavernosas y las arterias que las irrigan, aumentando así el flujo sanguíneo y la presión a los sinusoides, provocando el aumento del tamaño del pene. Es necesario que se mantenga la dilatación arterial y que se ponga en marcha un mecanismo eficaz de atrapamiento de sangre en los cuerpos cavernosos. Se considera que el mecanismo veno-oclusivo recae fundamentalmente en las vénulas subalbugíneas, ya que estas vénulas se elongan y disminuyen su diámetro cuando el pene aumenta su volumen, siendo más difícil la evacuación de la sangre intracavernosa.

La detumescencia ocurre con la contracción del músculo liso peneano mediante estimulación simpática, con liberación de

noradrenalina (NA) y otros mensajeros que generan señales contráctiles en el músculo liso cavernoso. Al producirse la contracción de las arterias peneanas disminuye el flujo sanguíneo a los cuerpos cavernosos, provocando la descompresión de las vénulas de drenaje de los cuerpos cavernosos, facilitando que el pene recupere su estado de flacidez. Todas estas sustancias activan los receptores de membrana de las células musculares lisas del cuerpo cavernoso que generan los mensajeros intracelulares inositol fosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG), cuyo resultado es un aumento transitorio del calcio que inicia la respuesta contráctil, así como la activación de un mecanismo de “sensibilización al calcio”.

La estimulación sexual hace que los nervios erectores liberen óxido nítrico (NO), que inicia la respuesta eréctil. Los nervios erectores liberan también acetilcolina que activa la producción más sostenida de NO por el endotelio, que se suma al de origen neural. La entrada de NO por difusión a las células musculares lisas genera en ellas guanosín monofosfato cíclico (cGMP) que induce una serie de reacciones que llevan a la disminución de calcio intracelular y la inactivación del mecanismo de “sensibilización al calcio”, lo que relaja las células musculares lisas. A este sistema principal de señalización erectogénica se añade, con efectos similares, el del adenosín monofosfato cíclico (cAMP), activado por diversos mensajeros intercelulares de origen neural y paracrino, como la prostaglandina E2 (PGE2), cuyo efecto es activar una proteín-kinasa que abre los

canales de potasio, lo cual disminuye el calcio intracelular. Diversas fosfodiesterasas (PDEs) inactivan dichos nucleótidos cíclicos, limitando su acción erectogénica. La inhibición farmacológica, particularmente de la PDE5 (específica del cGMP), facilita considerablemente la respuesta eréctil.

El NO producido en respuesta a la acetilcolina y otros transmisores, se considera en la actualidad como el principal mediador intracelular de la erección¹³³.

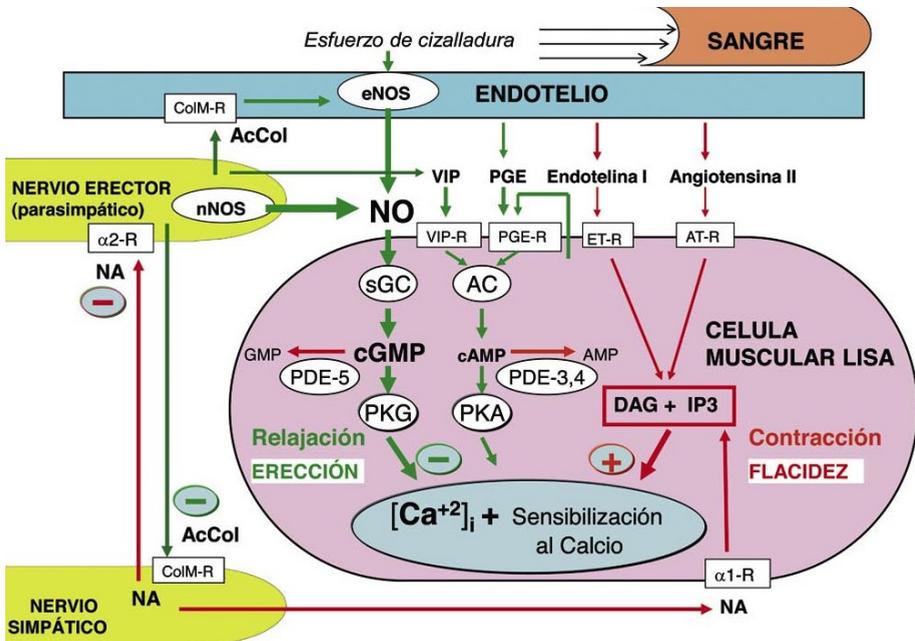


Figura 6: Señales inter e intracelulares que intervienen en la actividad contráctil del músculo liso cavernoso. Tomado de Referencia 133. (Abreviaturas: ColM-R: receptor muscarínico de la acetilcolina; eNOS: células endoteliales; AcCol: acetilcolina; nNOS: nervios erectores; NO: óxido nítrico; VIP: péptido intestinal vasoactivo; PGE: prostaglandina E; VIP-R: receptor del VIP; PGE-R: receptor de la PGE; ET-R: receptor de la endotelina I; AT-R: receptor de la angiotensina II; α2-R: receptor adrenérgico α2; NA: noradrenalina; sGC: guanil ciclasa soluble; AC: adenil ciclasa; GMP: guanosín monofosfato; cGMP: guanosín monofosfato cíclico; PKG: proteína quinasa G; Ca: calcio; cAMP: adenosín monofosfato cíclico; AMP: adenosín monofosfato; PDE-3,4: fosfodiesterasa 3,4; PKA: proteína quinasa A; DAG: diacilglicerol; IP3: inositol fosfato 3; α1-R: receptor adrenérgico α1).

Se distinguen los siguientes mecanismos fisiopatológicos productores de DE en el paciente con diabetes:

7.3.1. Disfunción eréctil vasculógena

Afecta a nivel de vasos de pequeño y gran calibre. La microangiopatía diabética produce a nivel estructural dilatación progresiva de las vénulas, vasoconstricción arteriolar periódica y esclerosis de las paredes de las arteriolas, capilares y vénulas y a nivel endotelial cambios en el metabolismo y función de las células endoteliales, cambios en el espesor de la membrana basal, alteración en el transporte de oxígeno y en la hemostasia. La macroangiopatía diabética se relaciona con aterosclerosis obliterante. La hiperglucemia interviene en el aumento de la concentración de DAG (lo cual activa la proteína quinasa C (PKC) que interrumpe la señalización del NO) y reduce la actividad de la Na-K-ATPasa (lo cual potencia la vasoconstricción del músculo liso vascular y altera la venooclusión). La aterosclerosis en las arterias cavernosas produce una reducción de la presión de perfusión arterial y del flujo arterial de entrada en los espacios lacunares de los cuerpos cavernosos, siendo insuficiente el riego sanguíneo en los cuerpos cavernosos en el momento de la erección. Otro mecanismo descrito es la interferencia en la venooclusión de los cuerpos cavernosos, la cual puede alcanzar el 86% de los pacientes con DE orgánica¹³⁴. El flujo de salida de sangre lacunar es excesivo, lo cual impide lograr una

erección de rigidez y duración suficientes. Existe una alteración estructural de los componentes fibroelásticos de las trabéculas debido a una alteración en la síntesis del colágeno, de la elastina y un acúmulo de proteína en la matriz extracelular (inducido por el factor de crecimiento transformador beta que ha sido activado por la PKC). Este mecanismo provoca una incapacidad de las trabéculas para expandirse hacia la túnica albugínea y comprimir las vénulas de la subtúnica.

7.3.2. Disfunción eréctil neurógena

La neuropatía autónoma del pene reviste una gran importancia en la fisiopatología de la DE en los varones con diabetes. Existe una alteración funcional del mecanismo neurógeno de dilatación del músculo liso del pene, imposibilitando la erección. La prevalencia de neuropatía periférica y autónoma es mayor en los diabéticos con DE que sin DE¹³⁵. Para estudiar la integridad de los nervios autónomos que inervan los cuerpos cavernosos existen unas pruebas indirectas y otras directas. Los métodos directos son: electromiografía perineal, prueba de latencia sacra, potenciales evocados somatosensitivos del nervio dorsal y pruebas de percepción de la vibración. Las pruebas indirectas asumen la alteración del sistema autónomo a nivel peneano cuando se ven alteradas otras estructuras relacionadas, por lo tanto son menos fiables que las directas y consisten en: 1) prueba de tumescencia peneana nocturna

(podría estar alterada por alteración hemodinámica); 2) presencia de disfunción vesical o intestinal (tanto la vejiga como el pene reciben inervación autónoma de un origen común, por tanto, la presencia de arreflexia vesical respalda la afectación de los nervios cavernosos autónomos eferentes motores); y 3) afectación de los reflejos vasculares, como la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

7.3.3. Disfunción eréctil hormonal

No está clara la importancia etiológica del eje hipotalámico-hipofisario-testicular en la DE. Los andrógenos influyen en el crecimiento y el desarrollo del aparato reproductor masculino y en los caracteres sexuales secundarios. Su efecto sobre la libido y la conducta sexual está demostrado, mientras que su influencia en la fisiología eréctil normal se conoce peor. Se han demostrado receptores androgénicos en el núcleo parasimpático del sacro y en las neuronas del hipotálamo y el sistema límbico, lo que apunta una posible regulación hormonal de estos centros implicados en la erección. Sin embargo, los mecanismos neurovasculares de la erección son funcionales aún con cifras reducidas de andrógenos, ya que se ha constatado que pacientes con una concentración de testosterona reducida pueden tener erecciones de calidad en respuesta a la estimulación visual. Por otra parte, se ha comprobado que varones con hipogonadismo presentan una actividad eréctil

nocturna reducida que mejora cuando reciben tratamiento con testosterona¹³⁶.

Aunque el componente vascular es el más importante en la fisiopatología de la DE, es necesario evaluar las hormonas sexuales en los pacientes diabéticos, debido a que la prevalencia de hipogonadismo es mayor que en población general de la misma edad¹³⁷ y que un estado de hipogonadismo podría empeorar los síntomas relacionados con la DE en estos pacientes.

Entre los instrumentos utilizados para el estudio de la DE se encuentra el Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF, *International Index of Erectile Function*)¹³⁸, que es el método elegido en este trabajo. El IIEF es un cuestionario autocompletado, validado y ampliamente usado, que tiene un alto grado de sensibilidad y especificidad para diagnosticar DE¹³⁹. Otras formas de estudiar la DE son la pregunta directa y el cuestionario abreviado del IIEF llamado SHIM (*Sexual Health Inventory for Men*). Existen otras pruebas más objetivas para estudiar en profundidad la DE, que se realizan en consultas especializadas de Urología.

7.4. Fisiopatología de las complicaciones: disfunción endotelial

Las modificaciones anatómo-funcionales que experimenta el

sistema vascular en la DM tienen lugar en el endotelio, que es el órgano inicialmente causante de todos los cambios que van a producirse en los lechos arteriales, desde el principio hasta el final de la enfermedad. El endotelio es un órgano endocrino, autocrino y paracrino que regula la mayoría de las funciones de todos los lechos arteriales. Esta capa unicelular, en íntimo contacto con la corriente sanguínea por un lado y con las estructuras del vaso por otro, realiza, entre otras muchas funciones²⁷: 1) regulación hemodinámica del sistema arterial; 2) regulación del paso bidireccional de determinadas sustancias y células (macrófagos, linfocitos, células espumosas, etc) desde la corriente sanguínea hasta las paredes del vaso, y viceversa; 3) puesta en marcha o resolución de procesos inflamatorios de la pared vascular; 4) control y autorregulación del remodelado vascular; y 5) regulación de la síntesis de sustancias que influyen en la coagulación de la sangre (tromboxano A₂, fibrinógeno, etc.). En definitiva, el endotelio controla la homeostasis global de la pared vascular, tejido en el que tomará asiento el proceso aterotrombótico.

La disfunción endotelial se define como la pérdida de la capacidad del endotelio de modular las funciones fisiológicas del lecho vascular debido a una serie de alteraciones que afectan la síntesis, la liberación, la difusión o la degradación de los factores que se sintetizan por el endotelio. Estímulos físicos del tipo de las fuerzas de rozamiento y determinados agentes bioquímicos, así como fenómenos quimiotácticos y migraciones celulares, modifican la

actividad del endotelio y promueven cambios en la actividad endocrina del órgano. De esta manera, la producción de NO, prostaciclina vasodilatadora como la PGE2 y la prostaciclina 2 (PGI2), u hormonas vasoconstrictoras como la endotelina o la angiotensina II, puede resultar alterada, lo que a su vez modifica las condiciones homeostáticas del vaso¹⁴⁰.

Los mecanismos físicos y bioquímicos, de base endotelial, implicados en el desarrollo aterosclerótico en la diabetes mellitus tipo 2 no difieren básicamente de los provocados por otros procesos como la HTA, la hipercolesterolemia, hiperinsulinemia o hiperhomocisteinemia. Intervienen factores mecánicos como el rozamiento turbulento y la presión arterial, y otros de base bioquímica, como las sustancias arriba mencionadas. Los fenómenos de adhesión y migración celular facilitan, junto con el aumento de la permeabilidad endotelial, la formación inicial de la estría grasa y su posterior evolución a placa ateromatosa potencialmente trombótico-oclusiva¹⁴⁰ (Figura 7).

Los mecanismos por los cuales se produce la alteración anatomofuncional del endotelio en la diabetes son variados y complejos y en todos ellos la hiperglucemia parecería ser el factor desencadenante y, posiblemente, también el que mantendría alterada la función de manera crónica. Estas alteraciones junto a un aumento del estado protrombótico y de inflamación crónica en el paciente con DM2 facilitan el fenómeno aterotrombótico, que es el

causante de la morbi-mortalidad cardiovascular de la diabetes.

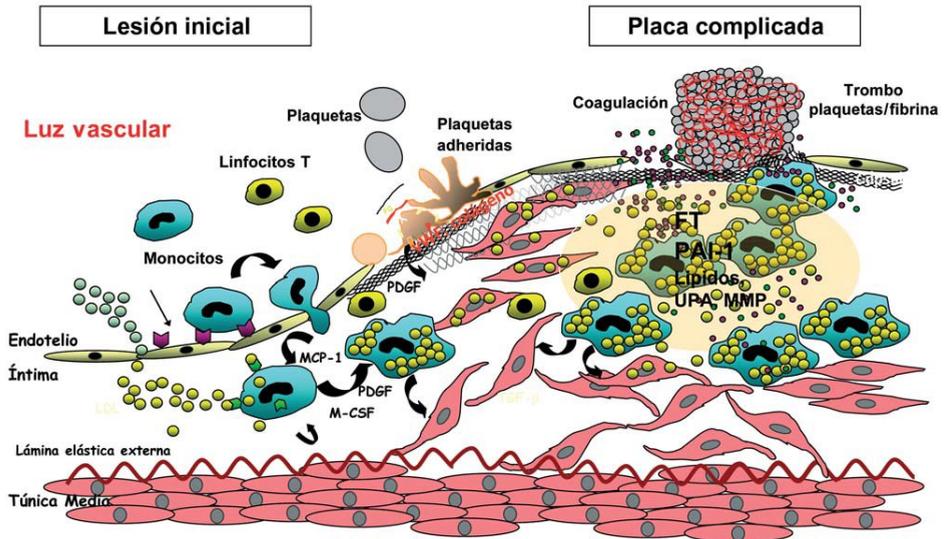


Figura 7: Evolución de la placa aterosclerótica desde etapas iniciales de disfunción endotelial a placas complicadas. Tomado de Referencia 140. (Abreviaturas: FT: factor tisular; M-CSF: factor estimulador de colonias de macrófagos; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos; MMP: metaloproteinasas; PAI-1: inhibidor del plasminógeno tipo-1 activado; PDGF: factor de crecimiento plaquetario; UPA: activador del plasminógeno tipo uroquinasa).

7.4.1. Base bioquímica del daño que produce la hiperglucemia

La hiperglucemia y la hiperinsulinemia promueven diferentes mecanismos bioquímicos y celulares que provocan estrés oxidativo en la pared vascular y la consecuente disfunción endotelial a través de 3 vías principales:

1. Glicación: la formación de AGE es consecuencia de la glicosilación no enzimática de proteínas específicas de la pared vascular por un exceso de glucosa. Los AGE modifican las señales de

transmisión celular en el endotelio, bloqueando parcialmente la acción de los receptores de superficie y la expresión de genes específicos. El conjunto da como resultado una alteración endotelial en su vertiente endocrina, al tiempo que facilita la permeabilidad de la barrera unicelular para agentes proaterotrombóticos. Estas modificaciones bioquímicas conllevan un aumento de rigidez en la pared arterial como consecuencia de la penetración hacia la íntima y la muscular media de agentes proateromatosos, como el colesterol LDL, los radicales libres, las citocinas proinflamatorias y los macrófagos, todos los cuales son elementos constitutivos básicos de la placa de ateroma.

2. Polioles: una vía alternativa de metabolización de la glucosa es la de la aldosa reductasa, que genera sorbitol. La presencia de este metabolito en las células endoteliales induce una reducción en la producción de ATP-asa dependiente de Na y K, perdiéndose el potencial redox.

3. Diacilglicerol-proteinkinasa C: el exceso de glucosa aumenta los valores intracelulares de DAG que, a su vez, potencia la acción de la PKC. Bajo estas condiciones bioquímicas disminuye la acción de la ATP-asa y la de los genes endoteliales específicos. Este proceso da como resultado inmediato una pérdida en la producción de NO y de otras prostaciclina vasodilatadoras, potenciándose, por el contrario, la secreción de sustancias vasoconstrictoras e hiperproliferativas, como la endotelina y la angiotensina II.

Hay otros factores que suelen estar presentes en la DM y que en mayor o menor medida contribuyen a la alteración endotelial. Entre éstos cabría señalar la autooxidación de la glucosa y del LDL, el incremento de la mieloperoxidasa activada por la PKC, y el aumento de radicales libres, circunstancias todas tendentes hacia una disminución de la producción de NO endotelial y por tanto a la disfunción endotelial y a la pérdida de vasorreactividad, especialmente importante bajo condiciones de procesos inflamatorios relacionados con el estrés oxidativo entre los que se encuentra la diabetes.

7.4.2. Trastorno de la coagulación

La trombogénesis en el diabético tiene sus mecanismos específicos de desarrollo que se citan a continuación:

1. Plaquetas: en el diabético, la adhesividad y agregabilidad plaquetaria están aumentadas como consecuencia de un incremento de la actividad del tromboxano A₂, de una mayor liberación del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y de un incremento de la expresión de los receptores IIb-IIIa por el fibrinógeno.

2. Hipercoagulabilidad: la expresión de la antitrombina y la proteína C, dos bloqueadores de la coagulación, está notablemente

reducida, lo que tiene como consecuencia una permanente tendencia a la hipercoagulabilidad, típica de la diabetes.

3. Fibrinólisis: la apolipoproteína A, homóloga del plasminógeno, está notablemente elevada en la diabetes. Esta circunstancia facilita un estado competitivo entre ambas proteínas que disminuye la fibrinólisis, a lo que contribuye, además, un aumento del factor tisular activador del plasminógeno (PAI-1).

7.4.3. Factor inflamatorio

La aterotrombosis se considera un proceso crónico y progresivo de base inmunoinflamatoria. Los elementos que determinan la vulnerabilidad de una placa de ateroma inestable frente a una estable están caracterizados por: 1) una cápsula adelgazada y friable; 2) un alto contenido graso en el núcleo lipídico, y 3) un gran componente inflamatorio en su entorno. El mecanismo desencadenante habitual por el que se explican la mayoría de las roturas de placas está determinado por una hemorragia intraplaca a partir del estallido de los microvasos que la nutren.

El componente inflamatorio tiene habitualmente un doble origen: uno de ellos es vascular y el otro, extravascular. En el primer caso, los estímulos de carácter mecánico, como las fuerzas de rozamiento y el estrés parietal, junto con la oxidación de las

lipoproteínas y la acumulación de radicales libres, activan y mantienen el proceso, mientras que otros componentes extravasculares, como las citocinas proinflamatorias y mensajeras (IL-6, TNF α , factor beta transformante de fibroblastos y MCP-1), junto con la acción de la angiotensina II, son clave para entender el proceso. El conjunto de todos estos agentes estimulantes promueve la expresión endotelial para la secreción de otras citocinas inflamatorias (IL-6) y otras moléculas de adhesión como las integrinas (ICAM, VCAM) y las selectinas que, a través de la estimulación hepática, facilitan la secreción de sustancias reactantes de fase aguda, como la proteína o péptido amiloide sérico A, el fibrinógeno y la PCR.

El conjunto de todos estos fenómenos incrementa la disfunción endotelial y aumenta la permeabilidad para elementos celulares, como leucocitos, linfocitos T y células espumosas, que inicialmente se instalan en la subíntima para más adelante promover la proliferación de células musculares lisas en capas arteriales más internas. En fases posteriores, la oxidación de las LDL, en particular las partículas pequeñas y densas de gran actividad aterogénica, la síntesis exagerada de matriz extracelular, la diferenciación macrofágica, la proliferación de células espumosas y los depósitos cálcicos configuran la placa de ateroma, en cuyo núcleo crecen de manera desordenada microneovasos de paredes friables proclives al estallido.

7.5. Disfunción mitocondrial y enfermedad cardiometabólica

El término disfunción mitocondrial hace referencia a cualquier alteración de la fisiología de la mitocondria que produzca una descompensación de las funciones reguladoras que ésta realiza como son la obtención de ATP, la regulación de la homeostasis del calcio, la síntesis y catabolismo de metabolitos, y la generación y detoxificación de radicales libres. Debido a la importancia de este orgánulo en el metabolismo celular, cualquier alteración en la función mitocondrial podría estar implicada en el desarrollo de enfermedades, jugando un papel más o menos primordial dependiendo del tipo de enfermedad. De esta manera, los tejidos más aeróbicos como el tejido nervioso, el músculo, el hígado, el páncreas o el riñón son particularmente susceptibles a la disfunción mitocondrial. En concordancia, se ha demostrado la presencia de disfunción mitocondrial en un gran número de patologías como la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas, enfermedad vascular y cardiomiopatía, diabetes o enfermedad renal entre otras.

El estrés oxidativo se define como una condición en la que existe una excesiva liberación de radicales libres, principalmente derivados del oxígeno llamadas especies reactivas de oxígeno (ROS), que excede la capacidad antioxidante de la célula. La mitocondria es la mayor fuente de liberación de ROS y además la principal diana de

éstos, generándose un círculo vicioso que provoca daños a nivel molecular (alteraciones en proteínas, ADN, lípidos...) y en consecuencia, alteraciones en la funcionalidad del tejido u órgano que alberga estas células dañadas¹⁴¹. Es de destacar que los ROS se generan principalmente desde los complejos mitocondriales I y III, siendo el complejo I el más susceptible de oxidación¹⁴².

A nivel pancreático, la actividad mitocondrial juega un papel importante en la liberación de la insulina. De hecho, se ha demostrado que la secreción de insulina está disminuida en las células β -pancreáticas que son deficitarias en genes mitocondriales, poniendo de manifiesto que la función mitocondrial es crucial para el funcionamiento de dicha célula y que su alteración contribuye a la patogénesis de la DM2.

La señalización por insulina constituye una red compleja de cascadas con múltiples efectores. Se inicia cuando la insulina se une a su receptor en el tejido diana, lo cual desencadena una cascada de fosforilación de proteínas, entre ellas las IRS, que en último término aumenta la síntesis de transportadores de glucosa, que quedan expuestos en la membrana celular. La principal hipótesis que explica el desarrollo de la resistencia a la insulina postula que la liberación de ROS estimula la cascada proinflamatoria activando la proteína JNK que fosforila las proteínas IRS e inhibe su acción, impidiendo así la señalización por el receptor de insulina. En este sentido, hay multitud

de estudios en los que se observa un incremento del estrés oxidativo en pacientes obesos con RI en los distintos tejidos diana, tanto en músculo como en hígado o tejido adiposo y este incremento a su vez se correlaciona con el grado de RI. De hecho, esta relación entre el estrés oxidativo y la RI no sólo se ha descrito en páncreas o tejidos diana de la insulina, sino que en nuestro grupo hemos constatado la presencia de estrés oxidativo y disfunción mitocondrial en leucocitos de sangre periférica de pacientes con RI como diabéticos tipo 2¹⁴³ y mujeres con síndrome de ovario poliquístico¹⁴⁴. En concreto, hemos observado un incremento en la liberación de ROS asociado fundamentalmente al complejo I de la cadena de transporte de electrones, acompañado de un descenso de las defensas antioxidantes. En este sentido, nuestro grupo ha demostrado que la liberación de ROS mitocondriales y el aumento de las interacciones leucocito-endotelio se correlacionan con la aparición de cardiopatía isquémica silente en pacientes diabéticos¹⁴³. Recientemente hemos demostrado también que el estrés oxidativo da lugar a la aparición de estrés de retículo endoplasmático en los pacientes diabéticos y que dicha activación depende de los niveles de HbA1c, mostrando que en pacientes con HbA1c < 7% se activa la ruta dependiente de xBP1 y los pacientes con HbA1c > 7% se activa la ruta dependiente de Chop, demostrándose de esta manera que en los pacientes que están mal controlados se activa la ruta apoptótica¹⁴⁵. Además el estrés oxidativo generado por otras enzimas como la mieloperoxidasa se correlaciona con el grado de aparición de la nefropatía diabética,

poniendo de nuevo en evidencia el papel deletéreo de la excesiva producción de ROS en la diabetes¹⁴⁶.

7.6. Relación entre disfunción eréctil e isquemia miocárdica silente: el daño endotelial como mecanismo común

Hay datos en la literatura a favor de que la DE y la ECV se deberían considerar dos manifestaciones distintas de un mismo proceso. El *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS) mostró una correlación muy alta entre la DE y la ECV (CI) o los FRCV como la HTA y la DM¹⁴⁷, sugiriendo un nexo común entre estas enfermedades, como es el daño a nivel endotelial¹⁴⁸. Varios trabajos han establecido una asociación entre enfermedad coronaria establecida y DE¹⁴⁹. Además, a medida que el daño coronario es más extenso, la frecuencia de DE es también mayor¹⁵⁰. La relación entre la IMS y la DE ha sido muy poco estudiada, existiendo pocos datos en la literatura a este respecto¹⁵¹.

Un meta-análisis publicado en 2012 sobre DE y ECV en diabetes encuentra 3 estudios de cohortes y 9 estudios de casos y controles realizados sobre este tema (que incluyen 22.586 pacientes) y concluye que la DE está asociada con un aumento de ECV en pacientes diabéticos¹⁵². Uno de los estudios de casos-control incluidos es precisamente un trabajo de nuestro grupo sobre esta tesis doctoral publicado en 2011¹⁵³. Otro trabajo de revisión (que

incluye los 3 estudios prospectivos) afirma que los pacientes diabéticos que presentan DE tienen 1,4 más riesgo de enfermedad coronaria que aquellos sin DE, siendo además ésta a menudo silente. La DE confiere mayor riesgo de presentar IMS y cuando la DE se añade a los demás FRCV mejora la identificación de pacientes adecuados para el *screening*, llevando a una detección precoz de enfermedad coronaria y mejorando la efectividad terapéutica¹⁵⁴. Una revisión anterior de Gazzaruso en 2011 apuntaba las mismas conclusiones¹⁵⁵.

Como las arterias peneanas son de menor calibre que las coronarias, el mismo grado de disfunción endotelial causa una reducción de flujo mayor en el tejido eréctil comparado con el miocardio, siendo la DE el primer indicador de disfunción endotelial sistémica¹⁵⁶. Ya que la DE precede a la ECV, la DE podría ser usada como un marcador temprano para identificar aquellos varones con mayor riesgo de desarrollar ECV. Estos pacientes se beneficiarían de un despistaje de los FRCV y recibir tratamiento si procede de los mismos para evitar un futuro ECV¹⁵⁷.

Debido a la falta de estudios sobre la relación entre DE e IMS específicamente en pacientes sin ninguna manifestación de ECV, la sugerencia de que ambas entidades forman parte de un mismo proceso (disfunción endotelial), la importancia de la ECV en el paciente diabético, ya que constituye la mayor causa de morbi-

mortalidad en estos pacientes, la falta de consenso sobre el *screening* de IMS en el paciente diabético, sumado a la prevalencia creciente de DM2 a nivel global, hace que el tema de la presente tesis doctoral sea de especial interés, ya que posee una enorme relevancia a nivel clínico y científico.

HIPÓTESIS

Se estima que la isquemia miocárdica silente y la disfunción eréctil son dos comorbilidades muy frecuentes en la población con diabetes mellitus tipo 2, aunque la prevalencia real de ambas es desconocida en nuestro medio. Partiendo del hecho que la disfunción eréctil y la enfermedad coronaria comparten los mismos factores de riesgo (diabetes, dislipemia, hipertensión arterial, tabaquismo) y en gran medida mecanismos fisiopatológicos comunes, se plantea la hipótesis de que la disfunción eréctil podría ser un marcador de riesgo precoz de isquemia miocárdica en pacientes con DM2 sin antecedentes de enfermedad cardiovascular.

OBJETIVOS

- Principales:

1. Conocer la prevalencia de IMS en varones con DM2 sin antecedente de enfermedad cardiovascular.
2. Determinar la frecuencia de DE en este grupo de pacientes.
3. Comprobar si los pacientes diabéticos con DE presentan con más frecuencia IMS.

- Secundarios:

1. Conocer la frecuencia de los FRCV (HTA, dislipemia, obesidad, resistencia a la insulina, tabaquismo, inflamación crónica) en esta población diabética y su contribución en el desarrollo de IMS.
2. Analizar la utilidad de las escalas de riesgo cardiovascular en la predicción de IMS.
3. Estudiar la presencia de las complicaciones micro y macrovasculares de la DM2 y su relación con la IMS.
4. Estudiar la contribución del hipogonadismo en la DE del paciente diabético.

METODOLOGÍA

1. Población a estudio y selección de la muestra

Se trata de un estudio transversal y unicéntrico. Se seleccionaron pacientes varones con DM2 que acudieron a las Consultas Externas y al Centro de Especialidades de Endocrinología del Hospital Dr. Peset de Valencia durante los años 2005-2009, de forma consecutiva y previa aceptación mediante consentimiento informado por parte del paciente. Se siguieron los principios éticos para la investigación médica en seres humanos explicitados en la Declaración de Helsinki (y sus actualizaciones posteriores) de la Asociación Médica Mundial (*World Medical Association, WMA*)¹⁵⁸ y el estudio fue avalado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de la Fundación para la investigación del Hospital Universitario Dr. Peset. Se calculó el tamaño de la muestra necesario para realizar un contraste de hipótesis de proporciones, estableciendo un nivel de significatividad $\alpha=0,05$, una potencia del 80%, un tamaño de efecto $h=0,5$, una frecuencia estimada de IMS en pacientes con DM2 (grupo control) del 15% y una frecuencia de IMS en pacientes con DE (grupo de casos) del 35%, obteniendo 71 pacientes en cada uno de los grupos, en total 142 pacientes.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes varones con DM2 con edad comprendida entre los 35 y 70 años.

Los criterios de exclusión fueron:

- Antecedente de complicaciones macrovasculares conocidas: CIC, EAP, ACV.
- Insuficiencia renal grave (FG <30 ml/min).
- Neuropatía diabética periférica o autonómica grave.
- Antecedente de cirugía a nivel pélvico (urológica, colorrectal radical, vascular o medular) o radioterapia a este nivel.
- Imposibilidad de realizar test de esfuerzo por discapacidad física o arritmias que impidan la lectura del ECG.
- Enfermedad psiquiátrica grave (depresión mayor, esquizofrenia).

2. Variables a estudio

2.1. Historia clínica y exploración física general

Se realizó una historia clínica detallada que recogió: tiempo de evolución de la diabetes, presencia de complicaciones crónicas conocidas (retinopatía, nefropatía, neuropatía autonómica y periférica y macroangiopatía) y tratamiento actual de la diabetes; presencia de HTA, tiempo de evolución y tratamiento de la HTA; antecedente de dislipemia y tratamiento de la misma; consumo de tabaco; y otras enfermedades y tratamientos relevantes.

Se hizo una exploración física completa, determinando el peso, la talla y el perímetro de cintura y de cadera. A partir de ellos, se calculó el índice de masa corporal: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla}^2 \text{ (m)}$, así como el índice cintura/cadera: $ICC = \text{perímetro de cintura} / \text{cadera}$. Atendiendo al IMC se clasificó a los pacientes según los criterios de la SEEDO (*Sociedad Española para el Estudio De la Obesidad*)¹⁵⁹ en: normopeso ($IMC 18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso grado I ($25-26,9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso grado II ($27-29,9 \text{ kg/m}^2$), obesidad grado I ($30-34,9 \text{ kg/m}^2$), obesidad grado II ($35-39,9 \text{ kg/m}^2$) y obesidad grado III ($>40 \text{ kg/m}^2$). Según el perímetro de cintura se definió a los pacientes con obesidad central cuando ésta era mayor de 102 cm ¹⁶⁰.

2.2. Valoración de la neuropatía y arteriopatía periféricas

Se realizó una valoración del pie diabético para descartar tanto neuropatía como vasculopatía periféricas. El estudio de neuropatía periférica se realizó mediante valoración de sensibilidad táctil con monofilamento de Semmens-Weinstein que ejerce una presión de 10 g y sensibilidad vibratoria con diapason de 128 Hz con escala de 0 a 8. La vasculopatía periférica se evaluó mediante el ITB. Para su determinación el paciente debe estar tumbado en decúbito supino durante al menos 5 minutos, colocando el transductor del doppler (con una frecuencia de emisión entre 5-10 Mhz) a nivel de la arteria braquial en ambos brazos (a nivel de la flexura del codo) y en ambos pies (arteria tibial posterior y arteria pedia dorsal). En cada

una de las zonas se explora con el transductor y cuando el sonido es más audible, se aumenta la presión del manguito hasta que se deja de oír el pulso, al menos 20 mmHg por encima. Para el cálculo del ITB derecho se utiliza en el numerador el valor más alto de presión entre la zona tibial posterior y la pedia derechas y en el denominador el valor más alto de presión a nivel braquial. Del mismo modo se procede en el lado izquierdo. De los dos valores de ITB, el de menor cuantía es el que delimita la existencia de EAP. Un ITB entre 0,9 y 1,3 se considera normal; un ITB < 0,9 indica la presencia de EAP, entre 0,7-0,9 EAP leve, entre 0,4-0,7 EAP moderada y < 0,4 EAP grave; y un ITB > 1,3 indica calcificación arterial¹⁶¹.

2.3. Estudio de hipertensión arterial

Para el estudio de HTA se realizó Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA) durante 24 horas. Al paciente se le colocó un manguito de presión conectado a un monitor que registra los datos (modelo 90207 *Ambulatory Blood Pressure System, Spacelabs Healthcare*) a las 8:00 de la mañana y se retiró a la misma hora del día siguiente. Al paciente se le indicó que siguiera su actividad cotidiana. El registrador se programó para que tomase la PA cada 15 minutos durante 24 horas.

Con este método se obtienen numerosas medidas de la presión arterial (PA) con las que vamos a clasificar al paciente de

forma más precisa que con una medición aislada de PA en la consulta.

Las medidas de PA que obtenemos con este registro se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Mediciones de presión arterial mediante MAPA.

| Abreviatura | Definición |
|-------------|----------------------------------------------------|
| PASd | Presión Arterial Sistólica Diurna |
| PASn | Presión Arterial Sistólica Nocturna |
| PAS | Presión Arterial Sistólica (durante 24 horas) |
| PADd | Presión Arterial Diastólica Diurna |
| PADn | Presión Arterial Diastólica Nocturna |
| PAD | Presión Arterial Diastólica (durante 24 horas) |
| PA | Presión Arterial (durante 24 horas) |
| PASmax | Presión Arterial Sistólica Máxima |
| PADmax | Presión Arterial Diastólica Máxima |
| PAM | Presión Arterial Media = $PAD + 1/3 (PAS - PAD)$ |
| PDP | Presión Diferencial de Pulso = $PAS - PAD$ |
| PAd | Presión Arterial (sistólica y diastólica) Diurna |
| PAn | Presión Arterial (sistólica y diastólica) Nocturna |

Los pacientes se clasificaron en: no hipertensos, descubrimiento de HTA, HTA bien controlada y HTA mal controlada, atendiendo al promedio de todas las medidas de MAPA publicado por la Sociedad Europea de Hipertensión (*European Society of Hypertension, ESH*) y la Sociedad Europea de Cardiología (*European*

Society of Cardiology, ESC): PAd > 135/85 mmHg, PAn > 120/70 mmHg o PA > 130/80 mmHg¹⁶².

Se estudió el ritmo circadiano de la presión arterial, a través de la siguiente fórmula: $(PASd - PASn) * 100 / PAD$. Se clasificó a los pacientes atendiendo al ritmo circadiano de la PA en: *dipper* (patrón fisiológico de descenso del 10-20% de la presión arterial por la noche), *no dipper* (descenso menor del 10% de la PASn), *dipper extremo* (descenso mayor del 20% de la PASn) y *riser* (ascenso de la PASn)¹⁶³. El patrón *dipper* es fisiológico mientras que los patrones *no dipper*, *dipper extremo* y *riser* son patológicos, siendo el patrón *riser* el más grave, ya que supone cifras más elevadas de TA por la noche que durante el día.

La PA se define como la fuerza ejercida por la sangre contra cualquier área de la pared arterial y se expresa a través de diferentes parámetros. La PAS se corresponde con la presión máxima que se alcanza en sístole, la PAD es la presión mínima en diástole, la Presión Diferencial de Pulso (PDP) se considera un indicador de la distensibilidad arterial y cuando es > 65 mmHg se relaciona con aumento de RCV. La PAM es la presión promedio en un ciclo cardíaco, correspondiendo a la presión de perfusión de los tejidos; se considera normal una PAM sistólica de 90-139 mmHg y diastólica de 60-89 mmHg.

2.4. Evaluación de retinopatía diabética

Se solicitó una funduscopya mediante oftalmoscopia directa realizada por un oftalmólogo. Se clasificó a los pacientes en: ausencia de retinopatía, RDNP y RDP, atendiendo a las lesiones encontradas. La clasificación clínica internacional de la RD del GDRPG (*Global Diabetic Retinopathy Project Group*) clasifica a los pacientes en¹⁶⁴:

- Sin RD: ausencia de microaneurismas.
- RDNP:
 - Leve: sólo microaneurismas.
 - Moderada: microaneurismas asociados a menos de 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los cuatro cuadrantes, exudados duros, exudados algodonosos o arrosamiento venoso en un solo cuadrante.
 - Grave: microaneurismas junto a uno de los siguientes hallazgos: más de 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los cuatro cuadrantes, arrosamiento venoso en más de un solo cuadrante o anomalías microvasculares intrarretinianas.
 - Muy grave: microaneurismas junto dos o más de los anteriores hallazgos.
- RDP: neovasos, hemorragia prerretiniana o hemovítreo.

2.5. Variables analíticas

Se realizaron determinaciones analíticas de:

- Glucosa, insulina, cálculo del índice de insulinresistencia HOMA (*Homeostasis Model Assessment*). $HOMA = \text{Glucemia (mg/dl)} \times \text{Insulinemia } (\mu\text{U/mL}) / 405$. Se consideró insulinresistencia cuando $HOMA \geq 3,8$ ¹⁶⁵.
- HbA1c.
- Microalbuminuria en orina de 24 horas.
- Creatinina, FG mediante la fórmula de Cockcroft-Gault: $(140 - \text{edad}) \times \text{Peso (kg)} \times 0,85 \text{ (en mujeres)} / 72 \times \text{Creatinina (mg/dl)}$.
- Perfil lipídico compuesto por: colesterol total (CT), TG, HDL, VLDL, ApoB, Apo A1 y Lp(a). Se calcularon el colesterol LDL mediante la fórmula de Friedewald si $TG < 300 \text{ mg/dl}$, el colesterol no HDL ($C \text{ no HDL} = CT - HDL$) y el índice aterogénico del plasma ($IAP = \log(TG/HDL)$).
- Estudio hormonal: TT, SHBG, LH, FSH, prolactina. Se calculó el índice androgénico libre ($IAL = \text{Testosterona total} / \text{SHBG}$) y la TB y la TL mediante las fórmulas de Vermeulen¹⁶⁶.
- Marcadores de inflamación crónica: PCRu, IL-6, TNF α y homocisteína.
- Diámetro de las partículas LDL (en un subgrupo de 118 pacientes).

La extracción de las muestras de sangre se realizó entre las

8:00-10:00 de la mañana tras al menos 10 horas de ayuno. Las muestras de sangre se tomaron en tubos SST (Vacutainer SSTTM, Becton Dickinson) y fueron centrifugados a 4°C durante 10 minutos a 3000 r.p.m. Se obtuvieron alícuotas de suero y plasma para realizar las diferentes determinaciones bioquímicas el mismo día de la extracción y el resto de alícuotas de suero se almacenaron a una temperatura de -80°C para la determinación de marcadores de inflamación y oxidación, así como para el análisis del diámetro de las LDL.

La glucosa, CT y TG se determinaron por método enzimático^{167,168} y el HDL por precipitación directa¹⁶⁹ mediante un autoanalizador Beckman LX20 (Beckman Coulter, La Brea, CA, USA). El coeficiente de variación intraensayo fue inferior a 3,5% para todas las determinaciones. La concentración de LDL se calculó por la fórmula de Friedewald ($LDL = CT - HDL - TG/5$) siempre que los niveles de TG fueran inferiores a 300mg/dl¹⁷⁰. La concentración de colesterol no HDL fue obtenida calculando la diferencia entre el CT y el HDL. El IAP fue obtenido calculando el logaritmo de los TG/HDL. La Apo B y Apo A fueron determinadas por inmunonefelometría (Dade Behring BNII, Marburg, Germany), para las cuales el coeficiente de variación intraensayo fue inferior a 5,5). Los niveles de lipoproteína fueron medidos mediante un ensayo inmunoenzimático utilizando el kit Biopool (Trinity Biotech, Co. Wicklow, Ireland). La insulina se determinó por inmunoquimioluminiscencia utilizando el analizador Inmulite DPC (Block Scientific Corporation, CA, USA) cuyo coeficiente

de variación intraensayo es inferior al 4%. La RI se calculó mediante el HOMA¹⁷¹ en pacientes que no recibían tratamiento con insulina. La TT y la SHBG fueron medidas por la técnica inmunoensayo, (ambas técnicas presentaron un coeficiente de intraensayo < 5%). La TL y la TB fueron calculadas mediante el método de Vermeulen¹⁷². Se consideró como valor inferior de la normalidad para la TT 3,46 ng/dl (12 nmol/l) y para la TL 225 pmol/L (65 pg/mL) siguiendo los criterios de diferentes comités de expertos y sociedades científicas¹⁷³. Se les indicó a los pacientes que recogieran la orina de 24 horas en dos ocasiones, para determinar la excreción urinaria de albúmina. La microalbuminuria se determinó mediante inmunoturbidimetría. El paciente presentaba microalbuminuria cuando había una eliminación de albúmina entre 30 y 300 mg/24 horas y macroalbuminuria si la determinación era superior a 300 mg/24 horas. La HbA1c fue determinada mediante HPLC en un autoanalizador automático de glicohemoglobina (Akray, Inc., Kyoto, Japón). La PCRu se midió mediante inmunonefelometría (Behring Nephelometer II, Dade Behring, Inc., Newark, DE, USA) con un CV intraensayo de 8,7% y sensibilidad de 0,01 mg/L. La homocisteína plasmática se midió con el ensayo de Abbott IMX (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA; CV: 4%). Las citoquinas proinflamatorias TNF α e IL-6 se evaluaron mediante un ensayo inmunoenzimático (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Los CV intra e interensayo para TNF α fueron de 4,2% a 5,2% y de 4,6% a 7,4%, respectivamente y los de IL-6 fueron de 1,6% a 4,2% y de 3,3% a 6,4%, respectivamente.

El tamaño de las partículas LDL se determinó por electroforesis en gradiente en gel de poliacrilamida (2-16%) de acuerdo con el método descrito por Nichols¹⁷⁴, con ligeras modificaciones. Las muestras de suero (10 μ L) se tiñeron con una solución de etilenglicol y 0,1 (p/v) de negro Sudán (Sigma-Aldrich Corporation St. Louis, MO, EE.UU.) y se cargaron en el gel a una concentración final del 10% de sacarosa. La electroforesis se realizó en una celda refrigerada (4-8 °C) durante una pre-electroforesis de 60 minutos a 120 V, seguido de 30 minutos a 20 V, 30 minutos a 70 V, transcurrido la cual las muestras se sometieron 15 horas a 90 V. Como controles se utilizaron dos sueros medidos por resonancia magnética nuclear que contenían tres fracciones cuyos diámetros eran de 28,4 nm, 26,2 nm y 24,4 nm. Los geles fueron escaneados, y se midieron las distancias de migración (de la parte superior del gel a la banda más importante). El diámetro de las partículas LDL predominante de cada muestra se calculó a partir de una recta de calibrado. Las subclases de partículas LDL fueron clasificadas como LDL pequeñas y densas o patrón B (diámetro < 25,5 nm) y LDL grandes o patrón A (diámetro \geq 25,5 nm) según Austin¹⁷⁵. El coeficiente de variación intra e inter gel fue inferior a 1.

2.6. Estudio de la función eréctil

El estudio de la función eréctil se realizó mediante el cuestionario IIEF¹²⁸ (Anexo 3). Este cuestionario autoadministrado

consta de 15 preguntas que el paciente valora de 1 a 5. Se valoraron las preguntas 1, 2, 3, 4, 5 y 15 (dominio función eréctil)¹⁷⁶. La puntuación obtenida clasificó a los pacientes en: ausencia de DE (26-30 puntos), DE leve (17-25 puntos), moderada (11-16 puntos) y grave (6-10 puntos).

2.7. Estudio de calidad de vida

A todos los encuestados se les suministró un test de calidad de vida, el LISAT-8. El cuestionario de satisfacción con la vida de Fugl-Meyer *et al.*, o LISAT-8¹⁷⁷ es un listado que evalúa la satisfacción con la vida de la población adulta sometida a programas de rehabilitación y que, posteriormente, ha sido estudiado en pacientes con DE. El listado ha sido validado en varias lenguas, incluida la española, en población masculina con DE. Este cuestionario autoadministrado tiene 8 ítems que se puntúan en una escala tipo Likert (1, muy insatisfactoria; 2, insatisfactoria; 3, un poco insatisfactoria; 4, un poco satisfactoria; 5, satisfactoria, y 6, muy satisfactoria) que miden la satisfacción con 8 facetas diferentes de la vida del paciente: vida en general, vida sexual, relaciones de pareja, vida familiar, relación con amigos y conocidos, ocio, situación laboral y situación económica. (Anexo 4).

2.7. Estudio de isquemia miocárdica silente

El estudio para el diagnóstico de IMS fue realizado por un cardiólogo, siguiendo el siguiente esquema (Figura 8): en primer lugar se realizó un electrocardiograma (ECG) basal; si se objetiva la presencia de onda Q de necrosis miocárdica previa (definida por una duración de más de 0,04 segundos y de profundidad superior a 1/3 de la altura del QRS, en al menos 2 derivaciones anatómicamente consecutivas), se realiza un ecocardiograma doppler, que si muestra alteraciones segmentarias en la contractilidad concordantes con el ECG, clasifica el caso como positivo para IMS. De lo contrario, se continúa con la monitorización Holter del ECG durante 24 horas, considerándose positivo el descenso del segmento ST mayor o igual de 1 mV horizontal o de 1,5 mV en caso de ser ascendente durante al menos 1 minuto del registro en ausencia de sintomatología anginosa. Si el resultado es negativo, el paciente realiza una ergometría convencional aplicando el protocolo de Bruce, estableciendo el resultado según las recomendaciones del *“American College of Cardiology”* y la *“American Heart Association”*¹⁷⁸. Ante un resultado negativo, se excluye el diagnóstico de IMS. Si es no concluyente, se realiza una prueba de estrés isotópica, el SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*, tomografía computarizada de emisión monofotónica) cardiaco, estableciendo el resultado según las recomendaciones del *“American College of Cardiology”*, la *“American Heart Association”* y la *“American Society for Nuclear Cardiology”*¹⁷⁹.

Si el resultado de la ergometría o el test de estrés isotópico son positivos, se realiza un cateterismo coronario para definir el tipo de lesiones coronarias y proceder al tratamiento más adecuado (revascularización o médico) según el grado de obliteración y el número de vasos afectados. En los pacientes con lesiones significativas de 1 a 3 vasos se procedió a revascularización; las lesiones menores del 50% de la luz no se revascularizaron.

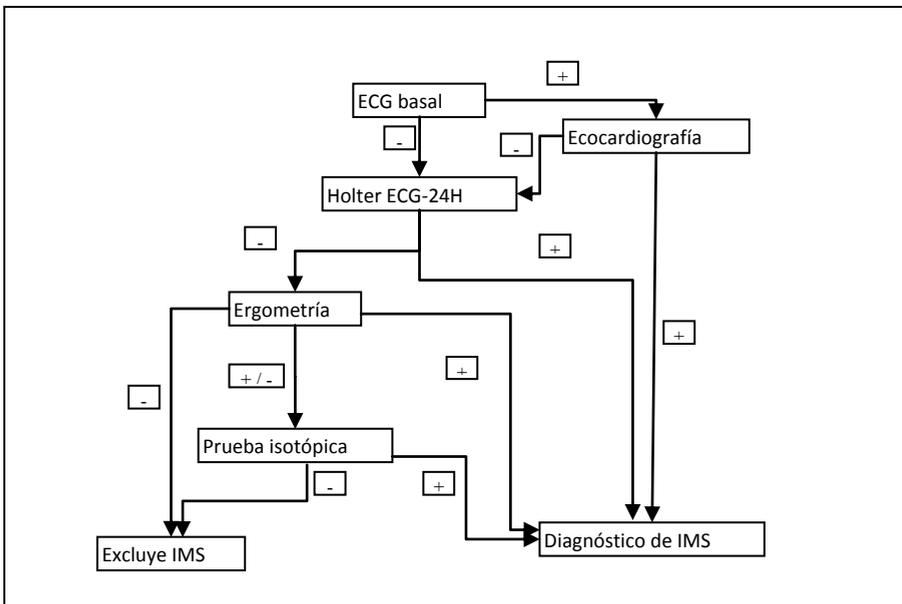


Figura 8: Estudio para el diagnóstico de isquemia miocárdica silente.

2.8. Detección de factores de riesgo cardiovascular

Se evaluaron los siguientes FRCV:

- 1- Edad.
- 2- Dislipemia.
- 3- HTA.
- 4- Tabaquismo.
- 5- Obesidad
- 6- Resistencia a la insulina
- 7- Marcadores de inflamación crónica: PCRu, IL-6, TNF α , homocisteína. Se determinó el RCV de los pacientes según su valor de PCRu como sigue: < 1mg/l, bajo RCV; 1-3 mg/l, moderado RCV; 3-10 mg/l, alto RCV; y > 10 mg/l, muy alto RCV.

Además de estudiar los FRCV de forma individual se han usado 2 escalas de RCV global:

- SCORE: calcula el RCV fatal a los 10 años. No es específica para diabetes. Para población española se usa la tabla correspondiente a países con bajo RCV y evalúa el RCV en base al CT y PAS según la edad, el sexo y el hábito tabáquico (Anexo 1).

- Escala de RCV UKPDS (*UKPDS Risk engine*): calcula el riesgo a 10 años de sufrir un evento coronario y ACV (fatal y no fatal), específica para población diabética. La calculadora incorpora la HbA1c, la PAS, los niveles de CT y HDL, la edad, el género, el grupo étnico, el hábito tabáquico, la presencia de fibrilación auricular y el tiempo de evolución de la diabetes¹⁸⁰ (Anexo 2).

2.9. Complicaciones crónicas de la diabetes

Se consideraron complicaciones crónicas de la DM2:

- 1- Neuropatía diabética, definida como disminución o ausencia de sensibilidad táctil y la obtención de < 4 en la escala de sensibilidad vibratoria en cualquiera de los miembros inferiores.
- 2- Vasculopatía periférica, definida como ITB < 0,90. Los grados de afectación son: obstrucción leve ITB 0,70-0,90, moderada 0,40-0,69, grave < 0,40. Se consideró calcificación arterial cuando el ITB fue > 1,30.
- 3- Retinopatía diabética, tanto no proliferativa como proliferativa.
- 4- Nefropatía diabética definida como microalbuminuria > 30 mg/24 horas.

3. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, IBM) versión 20. Las variables cuantitativas se han resumido como media (desviación estándar, SD) en variables con distribución normal o mediana (rango intercuartil, RIC) si la distribución fue no normal. Las variables cualitativas se presentan como porcentajes de cada categoría. Se comprobó la normalidad de las variables mediante el test de Shapiro-Wilk (Anexo 5). Las variables con distribución normal se compararon mediante t-test y las variables con distribución no normal, mediante el test de Wilcoxon. Las variables categóricas se compararon mediante el test de Chi-cuadrado. El nivel de significación estadística utilizado fue $\alpha=0,05$.

Para determinar la influencia de cada variable en la presencia de IMS se utilizaron los métodos estadísticos regresión logística múltiple y LASSO. Para determinar la influencia de la DE en la IMS se ajustó su efecto por tiempo de evolución de la DM.

Se usó el test adicional al modelo de regresión logística múltiple debido a las limitaciones que puede suponer la misma cuando hay muchas variables y la muestra es pequeña. La técnica de LASSO (*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*)¹⁸¹ es similar a una regresión logística; sin embargo, para disminuir la variabilidad e

inestabilidad de los coeficientes debido al desequilibrio entre el número de muestras y el número de variables, se le impone una restricción al modelo que consiste en delimitar el valor máximo que pueden sumar todos los coeficientes. Mediante esta restricción lo que se consigue es que muchos de los coeficientes acaben siendo igual a cero, por lo que se eliminan del modelo. De esta forma la lista de variables seleccionadas incluye únicamente aquellas cuyos coeficientes no sean 0. Los parámetros del modelo LASSO se eligen mediante validación cruzada. Este método no produce un p-valor ya que no realiza un contraste de hipótesis formalmente. Lo que hace es seleccionar las mejores variables de entre todas las disponibles para crear un modelo predictivo eficaz. Para su cálculo se utiliza el programa estadístico R versión 3.0.2. R Core Team (2013)¹⁸².

RESULTADOS

a. Descripción general de la muestra

1. Características generales

Se incluyeron 154 varones con diabetes mellitus tipo 2. La edad fue de 55,9 (8,0) años (Figura 9) con un tiempo de evolución de la diabetes medio de 8,1 (7,8) años y una mediana de 5 (2-13,3) años (Figura 10).

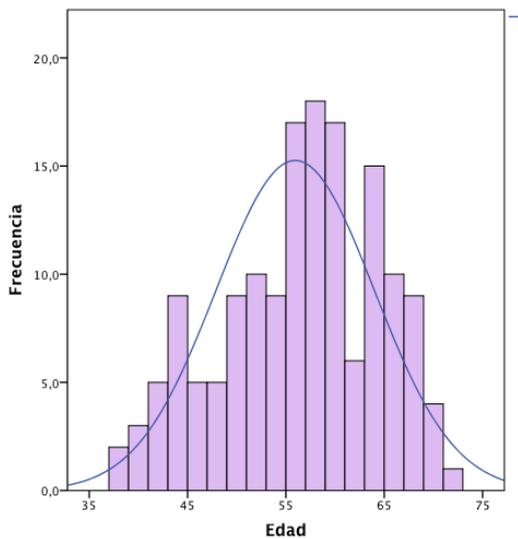


Figura 9: Histograma de la edad de los pacientes.

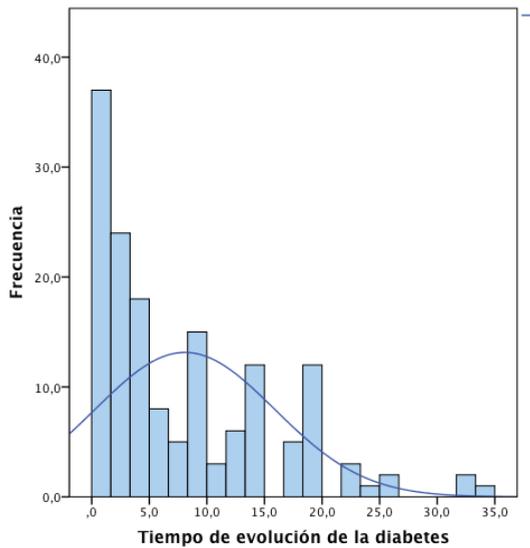


Figura 10: Histograma del tiempo de evolución de la diabetes.

La mayoría de los pacientes (71,4%) estaban tratados con antidiabéticos orales y un 18,8% precisaba insulina. En las tablas 2 y 3 se detallan el tratamiento para la diabetes (Tabla 2), dislipemia, HTA y antiagregante (Tabla 3).

Tabla 2: Tratamiento para la diabetes.

| Tratamiento para la diabetes | Porcentaje |
|-------------------------------------|------------|
| Dieta | 9,8% |
| Metformina | 26,6% |
| Sulfonilurea (SU) o glinida | 16,9% |
| Metformina + Glitazona | 6,5% |
| Metformina + SU/glinida | 15,6% |
| Metformina + Glitazona + SU/Glinida | 5,8% |
| Insulina | 9,7% |
| Insulina + antidiabéticos orales | 9,1% |

Tabla 3: Tratamiento para la HTA, dislipemia y antiagregante.

| Fármaco | Porcentaje |
|--------------------|------------|
| Estatina | 38,3% |
| Fibrato | 13,0% |
| Estatina + fibrato | 3,9% |
| Aspirina | 26,8% |
| IECA o ARA II | 39,0% |

2. Estudio de los factores de riesgo cardiovascular

2.1. Hipertensión arterial

El 45,5% de los pacientes refería tener HTA, con una evolución media de 6,8 (5,6) años y una mediana 5 (3-10) años. Cuando se estudió la presencia de HTA mediante MAPA, la frecuencia de HTA ascendió al 70,4%, es decir, se detectaron 39 nuevos casos de HTA. Por tanto, el porcentaje de HTA desconocida fue del 26,2%.

Con la MAPA sabemos que de los 70 pacientes hipertensos que recibían tratamiento, más de la mitad, 37 (52,8%) no estaban bien controlados.

Las cifras medias de cada una de las presiones estudiadas se reflejan en la Tabla 4.

Tabla 4. Estudio de HTA mediante MAPA.

| Parámetro de la MAPA | Media (SD) | Mediana (RIC) |
|-------------------------------|-------------------|----------------------|
| PAS media (mmHg) | 125,3 (14,5) | 123,0 (115,7-133,0) |
| PAD media (mmHg) | 74,9 (8,3) | 74,0 (69,0-79,2) |
| PAS diurna (mmHg) | 128,7 (15,0) | 126,0 (119,0-135,0) |
| PAD diurna (mmHg) | 78,1 (8,7) | 77,0 (72,7-82,0) |
| PAS nocturna (mmHg) | 119,2 (15,8) | 117,0 (108,0-128,0) |
| PAD nocturna (mmHg) | 69,3 (9,4) | 68,0 (62,0-75,0) |
| PAS máxima (mmHg) | 155,6 (19,4) | 152,0 (140,0-165,5) |
| PAD máxima (mmHg) | 98,7 (12,2) | 97,5 (91,0-105,2) |
| Porcentaje de PAS elevada (%) | 35,2 (31,5) | 25,9 (9,1-54,7) |
| Porcentaje de PAD elevada (%) | 25,8 (24,8) | 17,0 (7,0-39,0) |
| Presión de pulso (mmHg) | 50,4 (10,1) | 49,0 (43,0-55,0) |
| PAM (mmHg) | 91,7 (9,6) | 91,0 (85,0-97,0) |

Respecto al estudio del ritmo circadiano de la PA, los pacientes se clasificaron según el valor *dipper* en: 36% *dipper*, 51% no *dipper*, 1,4% *dipper* extremo y 11,6% *riser* (Figura 11), siendo el porcentaje de PA nocturna patológica del 64%.

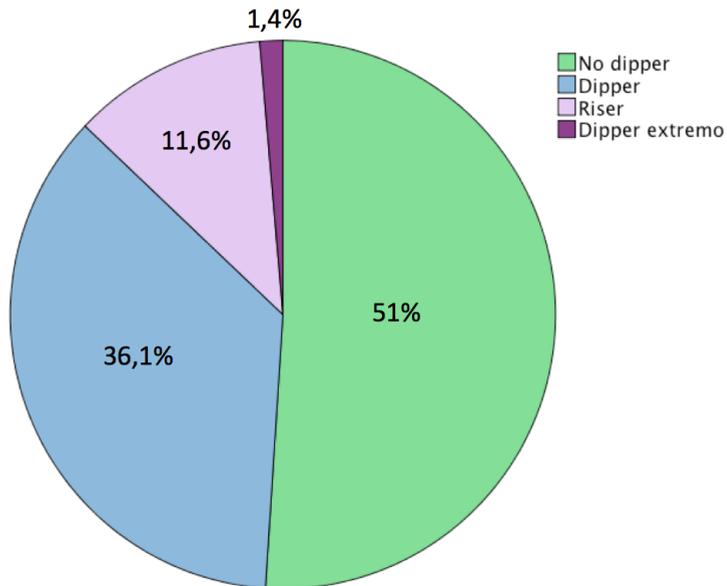


Figura 11. Ritmo circadiano de la TA.

2.2. Dislipemia

Se consideró que los pacientes presentaban dislipemia si recibían tratamiento hipolipemiante y/o presentaban niveles elevados de CT o TG (CT >200 mg/dl y/o TG >200 mg/dl). El 55,2% (n=85) de los pacientes recibían tratamiento con estatina y/o fibrato. De los que no recibían tratamiento hipolipemiante, 37 (54,4%) presentaban niveles elevados de CT o TG, por lo que el porcentaje de pacientes con dislipemia fue del 79,2%. La tabla 5 muestra las determinaciones del perfil lipídico en la muestra total, así como dividida según la toma de tratamiento hipolipemiante.

Tabla 5: Datos de laboratorio: perfil lipídico.

| Parámetro | Total (n=154) | Sin tratamiento (n=69) | Con tratamiento (n=85) |
|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| CT (mg/dl) | 190,5 (45,7) 183 (155-222) | 202,8 (41,9) 200 (176-228) | 180,2 (46,6) 168 (149-205) |
| HDL (mg/dl) | 40,3 (9,3) 40 (34-45) | 40,3 (9,4) 39 (34-44) | 40,3 (9,3) 40 (33-46) |
| LDL (mg/dl) | 119,1 (36,6) 114 (92-144) | 132,7 (34,0) 131 (110-155) | 107,3 (34,8) 100 (83-132) |
| TG (mg/dl) | 166,6 (148,1) 126 (86-186) | 160,4 (138,7) 139 (84-182) | 172,8 (156,2) 133 (86-189) |
| Apo B100 (mg/dl) | 98,4 (27,0) 95 (78-117) | 104,9 (24,4) 103 (87-119) | 93,1 (28,0) 86 (73-112) |
| Apo A (mg/dl) | 140,7 (25,5) 139 (123-157) | 140,4 (24,4) 140 (123-155) | 140,7 (26,4) 137 (124-156) |
| Colesterol no HDL (mg/dl) | 150,1 (45,1) 143 (118-179) | 162,5 (40,6) 159 (135-188) | 140,0 (46,4) 128 (109-162) |
| IAP | 4,9 (1,5) 4,6 (3,8-5,7) | 5,2 (1,4) 5,0 (4,2-5,8) | 4,7 (1,6) 4,2 (3,6-5,4) |
| Lp(a) (mg/dl) | 17,5 (20,9) 9,9 (4-23) | 16,7 (19,1) 9,9 (4-21,2) | 17,9 (22,4) 9 (3,5-24,7) |

Los resultados se expresan en la primera fila como media (desviación estándar) y en la segunda fila como mediana (rango intercuartil).

El 44,8% de pacientes presentó un perfil lipídico compatible con dislipemia diabética (TG>150 mg/dl o toma de fibrato).

En un subgrupo de 118 pacientes se determinó el diámetro de las partículas LDL, presentando el 50% de los pacientes unas partículas LDL pequeñas y densas, es decir un perfil más aterogénico.

El diámetro de las LDL se correlacionó con el nivel de TG, de tal forma que a medida que disminuye el diámetro de las LDL, aumenta la cifra de TG ($r=-0,418$, $p<0,001$).

2.3. Obesidad

La mayoría de los pacientes (94,8%) presentó sobrepeso u obesidad. El 44,5% de los pacientes presentó obesidad ($IMC>30$ kg/m^2). La distribución de los pacientes según su IMC se expone en la Figura 12.

Un 68% de los pacientes presentó un perímetro de cintura de elevado riesgo cardiovascular (mayor de 102 cm). La Tabla 6 expone los datos antropométricos de los pacientes.

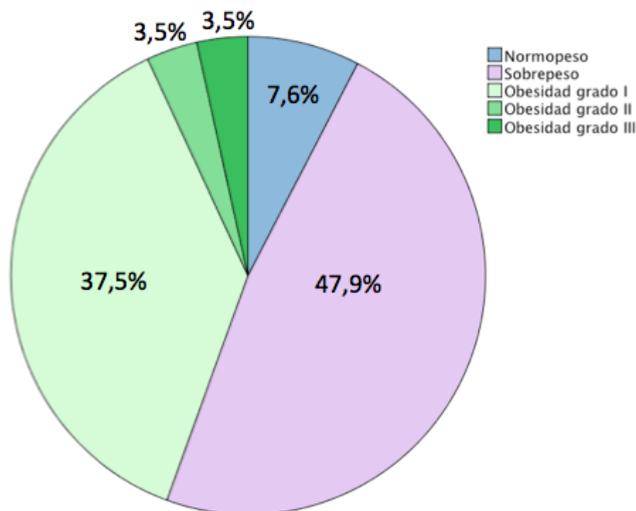


Figura 12: Clasificación según el grado de obesidad

Tabla 6: Datos antropométricos.

| Parámetro | Media (SD) | Mediana (RIC) |
|--------------------------|--------------|---------------------|
| Peso (kg) | 87,1 (14,1) | 85,5 (78,0-94,0) |
| IMC (kg/m ²) | 30,2 (4,2) | 29,8 (27,5-32,8) |
| Cintura (cm) | 105,9 (10,9) | 104,5 (99,0-112,2) |
| Cadera (cm) | 105,2 (7,6) | 105,0 (100,0-109,7) |
| ICC | 1,00 (0,06) | 1,00 (0,97-1,04) |

2.4. Resistencia a la insulina y control glucémico

El 54,5% de los pacientes presentó un buen control glucémico (expresado como HbA1c<7%); el 15,6% tenía unas cifras de HbA1c entre 7-8% (regular control) y el 29,2% mal control (HbA1c>8%).

De los 124 pacientes que no recibían tratamiento con insulina, el 52,8% presentaba resistencia a la insulina medida con HOMA. La Tabla 7 muestra los valores medios de estos parámetros.

Tabla 7: Control glucémico y resistencia a la insulina.

| Parámetro | Media (SD) | Mediana (RIC) |
|-------------------|--------------|-----------------|
| Glucosa (mg/dl) | 164,2 (54,0) | 151 (127-187) |
| Insulina* (μU/mL) | 12,0 (7,3) | 10,7 (6,8-14,8) |
| HOMA* | 4,6 (3,0) | 4,0 (2,5-5,8) |
| HbA1c (%) | 7,2 (1,7) | 6,7 (5,8-8,3) |

*De los pacientes que no reciben tratamiento con insulina.

2.5. Tabaquismo

El 32,5% de los pacientes era fumador activo, el 46,1% exfumador y el 21,4% restante no fumador.

2.6. Inflamación crónica

Se determinó el RCV de los pacientes según su valor de PCRu como muestra la Figura 13, en bajo riesgo (PCR<1 mg/l), intermedio (1-3 mg/l), alto (3-10 mg/l) y muy alto riesgo (>10 mg/l).

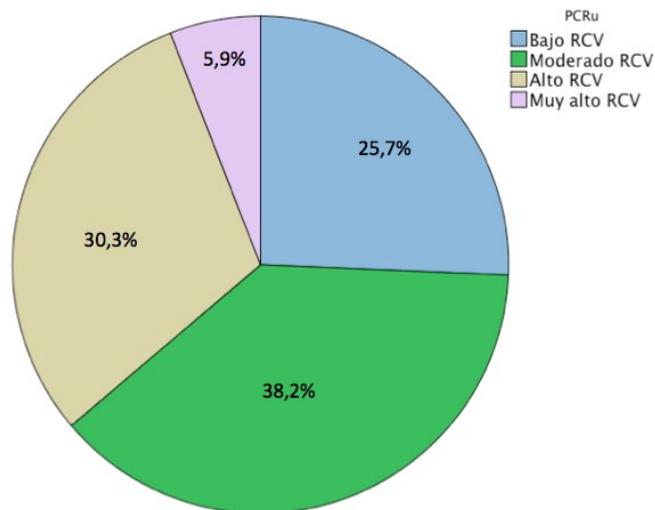


Figura 13: Riesgo cardiovascular según PCRu.

La Tabla 8 muestra los valores medios de las determinaciones analíticas de los marcadores de inflamación crónica.

Tabla 8: Inflamación crónica.

| Parámetro | Media (SD) | Mediana (RIC) |
|------------------------------|------------|-----------------|
| PCRu (mg/l) | 4,0 (8,6) | 2,1 (1,0-4,1) |
| IL-6 (pg/ml) | 2,8 (2,8) | 1,9 (1,0-3,5) |
| TNF α (pg/ml) | 7,3 (3,2) | 6,9 (4,3-9,6) |
| Homocisteína (μ mol/dl) | 11,3 (3,9) | 10,0 (8,5-13,3) |

2.7. Escalas de riesgo cardiovascular

SCORE

La mayoría de los pacientes (54,7%) presentaron un RCV según SCORE entre 1-2%. El resto de los pacientes se clasificaron según muestra la Figura 14.

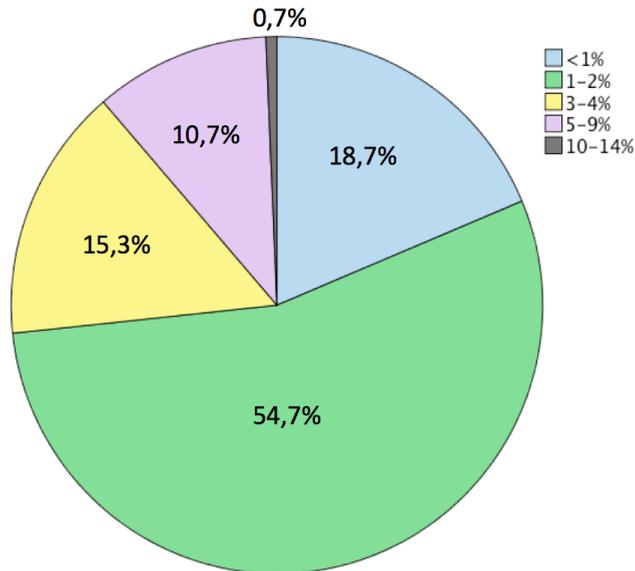


Figura 14: Clasificación del RCV según SCORE.

Escala UKPDS

La figura 15 muestra la distribución de los pacientes según el riesgo de evento coronario no fatal según la escala UKPDS. El 41,3% de los pacientes tuvo un riesgo de evento coronario no fatal según UKPDS mayor del 20%.

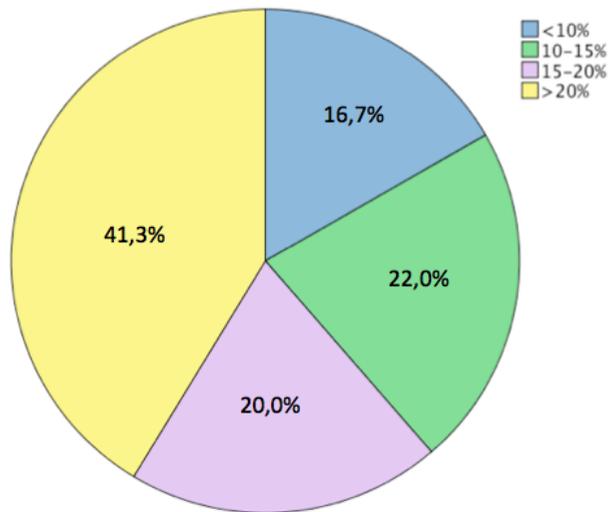


Figura 15: Riesgo de evento coronario no fatal según escala UKPDS.

La distribución de los pacientes según el riesgo de evento coronario fatal, de ACV no fatal y de ACV fatal según UKPDS se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9: Riesgo de evento coronario fatal y ACV según escala UKPDS. Porcentaje.

| Porcentaje de riesgo | EC fatal | ACV no fatal | ACV fatal |
|----------------------|----------|--------------|-----------|
| <10 % | 54,0 % | 74,7 % | 100% |
| 10-15 % | 13,3 % | 10,7 % | - |
| 15-20 % | 11,3 % | 7,3 % | - |
| >20 % | 21,3 % | 7,3 % | - |

El RCV medio de los pacientes se expresa en la Tabla 10.

Tabla 10: Riesgo cardiovascular según SCORE y UKPDS. Media.

| Parámetro | Media (SD) | Mediana (RIC) |
|--------------------------|-------------|------------------|
| SCORE | 2 (1,9) | 2 (1-3) |
| EC no fatal según UKPDS | 20,8 (12,3) | 17,8 (12,2-27,3) |
| EC fatal según UKPDS | 13,0 (10,8) | 9,1 (5,5-18,3) |
| ACV no fatal según UKPDS | 8,5 (7,5) | 6,5 (3,0-11,0) |
| ACV fatal según UKPDS | 1,2 (1,2) | 0,8 (0,4-1,5) |

3. Estudio de hipogonadismo

Encontramos 41 pacientes (26,8%) con TT \leq 12 nmol/L y 48 pacientes (31,4%) con TL \leq 225 pmol/L. El porcentaje de pacientes con hipogonadismo (TT y/o TL baja) fue del 38,6 %. Los niveles medios de cada hormona se muestran en la Tabla 11. La Tabla 12 muestra los valores de hormonas sexuales y la calidad de vida en función de la presencia de hipogonadismo.

Tabla 11: Estudio de hipogonadismo.

| Parámetro | Media (SD) | Mediana (RIC) |
|-----------------------|--------------|---------------------|
| TT (ng/ml) | 4,7 (1,9) | 4,4 (3,5-5,6) |
| TL calculada (pmol/l) | 269,2 (80,6) | 256,9 (212,5-309,8) |
| TB calculada (nmol/l) | 6,1 (1,9) | 5,7 (4,7-7,1) |
| IAL | 46,6 (20,1) | 41,3 (32,9-56,5) |
| LH | 4,0 (2,4) | 4,0 (3,0-5,0) |
| FSH | 6,0 (4,0) | 5,1 (3,8-7,1) |
| SHBG | 38,9 (19,4) | 35,0 (26,0-46,5) |

Tabla 12: Niveles de hormonas y calidad de vida según hipogonadismo.

| Parámetro | Hipogonadismo | No Hipogonadismo | p-valor |
|-------------|---------------|------------------|---------|
| TT (ng/ml) | 3,4 (1,2) | 5,5 (1,7) | <0,001 |
| TL (pmol/l) | 200,2 (43,8) | 312,5 (67,1) | <0,001 |
| TB (nmol/l) | 4,5 (1,1) | 67,1 (1,7) | <0,001 |
| IAL | 37,7 (18,0) | 52,2 (19,4) | <0,001 |
| LH | 3,8 (2,6) | 4,1 (2,2) | 0,433 |
| FSH | 6,0 (4,2) | 6,0 (3,9) | 0,974 |
| SHBG | 37,0 (20,9) | 40,1 (18,5) | 0,333 |
| LISAT 8 | 4,7 (0,7) | 4,6 (0,7) | 0,472 |

En el grupo de pacientes con hipogonadismo, los valores inapropiadamente bajos de LH para el nivel de testosterona, apuntan a que el hipogonadismo es hipogonadotropo.

Los pacientes con DE no tuvieron niveles más bajos de testosterona que aquellos sin DE. El porcentaje de pacientes con TT baja fue 26,0 % en pacientes con DE comparado con 28,6 % en pacientes sin DE ($p=0,734$), mientras que el porcentaje de pacientes con TL baja fue de 28,8 % en pacientes con DE y 36,7 % en pacientes sin DE ($p=0,268$). El porcentaje de pacientes con hipogonadismo en pacientes con y sin DE fue del 37,5% vs 40,8% ($p=0,694$), respectivamente. Los pacientes con DE e hipogonadismo tuvieron la misma calidad de vida que el resto (Tabla 13).

Tabla 13: Estudio de hipogonadismo y calidad de vida según DE.

| Parámetro | Con DE (n=105) | Sin DE (n=49) | p-valor |
|-------------|----------------|---------------|---------|
| TT (ng/ml) | 4,8 (1,9) | 4,4 (1,7) | 0,194 |
| TL (pmol/l) | 266,1 (76,2) | 275,8 (89,7) | 0,487 |
| TB (nmol/l) | 6,0 (1,9) | 6,3 (2,0) | 0,469 |
| IAL (%) | 44,8 (18,2) | 50,3 (23,4) | 0,114 |
| LISAT 8 | 4,5 (0,8) | 4,7 (0,7) | 0,461 |

4. Detección de complicaciones crónicas de la diabetes

Respecto a las complicaciones diabéticas, tanto micro como macrovasculares, el 40,9% presentó ND (33,1% microalbuminuria, 7,8% macroalbuminuria), el 20,8% RD (13,0% no proliferativa, 7,8% proliferativa), el 15,5% PND, el 68,2% DE y el 5,2% EAP (3,9% leve, 1,3% moderada), (Figura 16). Un 7,8% de los pacientes presentó un ITB calcificado.

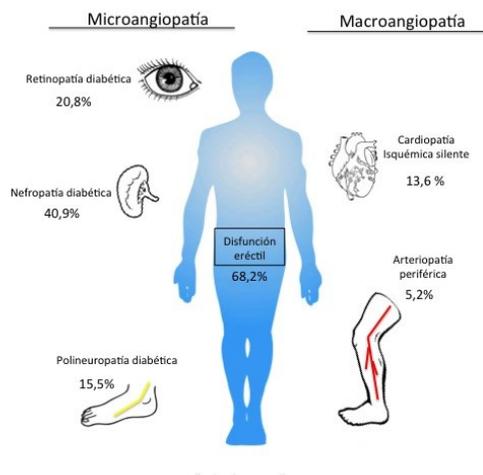


Figura 16: Complicaciones crónicas de la diabetes.

4.1. Disfunción Eréctil

La frecuencia de DE global fue del 68,2% (105 pacientes). La Figura 17 muestra la distribución de los pacientes según su función eréctil: 31,8% (49 pacientes) sin DE, 18,2% (28 pacientes) DE leve, 18,2% (28 pacientes) DE moderada y 31,8% (49 pacientes) DE grave.

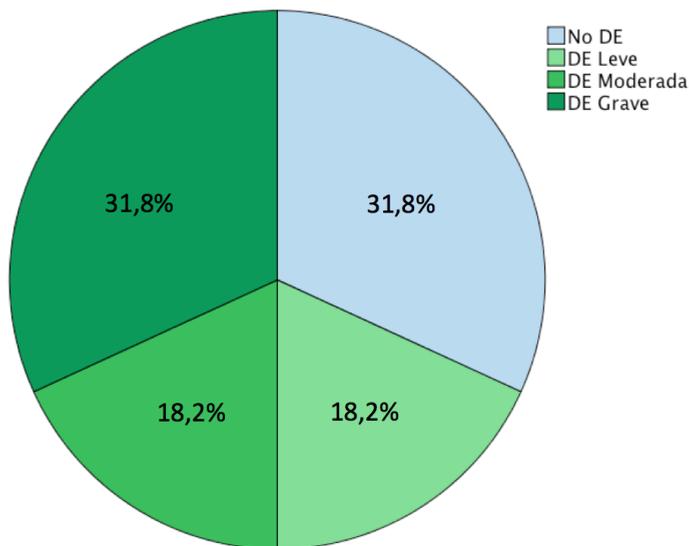


Figura 17: Clasificación según función eréctil.

Cuando dividimos la muestra en 2 grupos atendiendo a la presencia de DE, encontramos que los pacientes con DE tienen de forma estadísticamente significativa: más edad, mayor tiempo de evolución de la diabetes, cifras más altas de presión arterial (PAS media, PAS nocturna, porcentaje de PAS elevada, PDP y mayor porcentaje de pacientes con patrón nocturno de la PA alterado), peor

control metabólico (HbA1c y glucosa), mayor puntuación en las escalas de riesgo cardiovascular UKPDS y SCORE, más porcentaje de neuropatía, retinopatía e IMS y menor puntuación en los test de autoestima (Tabla 14).

Los pacientes de los grupos con y sin DE fueron homogéneos en cuanto al tratamiento recibido (antidiabéticos orales, estatinas, fibratos, antihipertensivos, antiagregantes), excepto en el porcentaje de pacientes en tratamiento con insulina, que fue mayor en el grupo con DE.

El porcentaje de pacientes con HTA conocida y que recibían tratamiento antihipertensivo fue similar en pacientes con y sin DE, en concreto 48,6 vs 38,8 % ($p=0,255$) y 42,9 vs 30,6 % ($p=0,147$), respectivamente. Además, los fármacos utilizados para tratar la HTA eran similares en ambos grupos. Cuando la HTA se estudia con MAPA, el porcentaje de hipertensos tiende a ser mayor en el grupo de DE, 75,2 vs 59,6 % ($p=0,051$).

Tabla 14: Características de los pacientes atendiendo a la presencia de DE.

Tabla 14.1. Características generales según DE.

| Parámetro | Con DE (n=105) | Sin DE (n=49) | p-valor |
|----------------------------|----------------|---------------|---------|
| Edad (años) | 58 (54-64) | 52 (45-58) | <0,001* |
| Tiempo evolución DM (años) | 9 (3-15) | 3 (0,5-6,0) | <0,001* |
| Tratamiento con ADOs | 75,2 % | 85,7 % | 0,140 |
| Tratamiento con insulina | 24,8 % | 6,1 % | 0,006* |

| | | | |
|---------------------------|--------|--------|-------|
| Tratamiento con estatina | 34,7 % | 46,1 % | 0,181 |
| Tratamiento con fibrato | 14,4 % | 22,4 % | 0,217 |
| Tratamiento con aspirina | 29,8 % | 20,4 % | 0,221 |
| Tratamiento con IECA/ARAI | 42,9 % | 30,6 % | 0,147 |
| Fumador activo | 31,4% | 34,7% | 0,857 |

Tabla 14.2. Estudio de HTA según DE.

| Parámetro | Con DE (n=105) | Sin DE (n=49) | p-valor |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Antecedente de HTA | 48,6% | 38,8% | 0,255 |
| Tiempo evolución HTA (años) | 5,0 (2,5-10,0) | 5,0 (4,0-9,0) | 0,238 |
| HTA definida con MAPA | 75,2% | 59,6% | 0,051 |
| Riser | 15,7% | 2,2% | 0,027* |
| PAS media (mmHg) | 123 (116-135) | 118 (111,7-127,5) | 0,028* |
| PAD media (mmHg) | 74,5 (69-80) | 74 (68-78) | 0,643 |
| PAS diurna (mmHg) | 126,5 (120-136,7) | 123 (116-132,2) | 0,079 |
| PAD diurna (mmHg) | 77 (72,2-82) | 77,5 (72,7-82,2) | 0,920 |
| PAS nocturna (mmHg) | 120 (112-129) | 111 (104-123) | 0,004* |
| PAD nocturna (mmHg) | 69 (62,7-76) | 66 (62-72,5) | 0,223 |
| PAS máxima (mmHg) | 152 (143,2-169) | 153,5 (138-160,2) | 0,127 |
| PAD máxima (mmHg) | 98 (91-106) | 96 (89,7-102,2) | 0,337 |
| PAS elevada (%) | 29,4 (13,8-61,4) | 14,9 (2,6-44,4) | 0,007* |
| PAD elevada (%) | 19 (6,7-43,2) | 15,5 (7,0-35,7) | 0,804 |
| Presión de pulso (mmHg) | 51 (45-58) | 46,5 (41-53) | 0,003* |
| PAM (mmHg) | 91 (85-97,7) | 89 (83,2-94,2) | 0,206 |

Tabla 14.3. Estudio de dislipemia según DE.

| Parámetro | Con DE (n=105) | Sin DE (n=49) | p-valor |
|--------------------------|-----------------|-------------------|---------|
| Pacientes con dislipemia | 79,0 % | 75,5 % | 0,622 |
| CT (mg/dl) | 180 (155,5-220) | 192 (155,5-227,5) | 0,489 |

| | | | |
|---------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| HDL (mg/dl) | 40 (34-46) | 39 (33,5-44,0) | 0,962 |
| LDL (mg/dl) | 117,3 (36,0) | 122,9 (37,8) | 0,389 |
| TG (mg/dl) | 123 (82,5-186) | 143 (92,5-195) | 0,299 |
| ApoB (mg/dl) | 94 (78-116,2) | 96,5 (80-121,7) | 0,690 |
| ApoA (mg/dl) | 139,8 (23,5) | 142,6 (29,5) | 0,530 |
| Colesterol no HDL (mg/dl) | 141 (116-178,5) | 152 (121-181,5) | 0,422 |
| IAP | 4,5 (3,8-5,7) | 4,9 (3,9-6,0) | 0,299 |
| Lp(a) (mg/dl) | 9 (3,4-20,3) | 9,9 (4,0-33,6) | 0,931 |

Tabla 14.4. Estudio de obesidad según DE.

| Parámetro | Con DE (n=105) | Sin DE (n=49) | p-valor |
|--------------------------|------------------|------------------|---------|
| Peso (kg) | 86 (78-93,5) | 85 (73,5-98,0) | 0,653 |
| IMC (kg/m ²) | 29,7 (27,4-31,9) | 30,6 (27,3-33,3) | 0,685 |
| Cintura (cm) | 105 (100-113) | 104 (98-110,2) | 0,523 |
| Cadera (cm) | 105,5 (7,5) | 104,6 (7,9) | 0,539 |
| ICC | 1,0 (0,97-1,04) | 1,0 (0,95-1,04) | 0,590 |

Tabla 14.5. Control glucémico y resistencia a la insulina según DE.

| Parámetro | Con DE (n=105) | Sin DE (n=49) | p-valor |
|------------------|-----------------|-----------------|---------|
| Glucosa (mg/dl) | 163 (130-194) | 139 (124-170,5) | 0,036* |
| Insulina (μU/mL) | 10,5 (6,4-14,6) | 11,5 (7,5-19,0) | 0,135 |
| HOMA | 4,0 (1,5-5,7) | 4,1 (2,4-7,0) | 0,569 |
| HbA1c (%) | 7,1 (6,1-8,5) | 6,3 (5,6-7,6) | 0,014* |

Tabla 14.6. Parámetros de inflamación crónica según DE.

| Parámetro | Con DE (n=105) | Sin DE (n=49) | p-valor |
|--------------|----------------|---------------|---------|
| PCRu (mg/l) | 2,1 (1,0-4,0) | 2,5 (1,0-4,3) | 0,410 |
| IL-6 (pg/ml) | 2,1 (1,0-3,6) | 1,7 (0,9-3,3) | 0,472 |
| TNFα (pg/ml) | 7,2 (4,9-9,7) | 6,6 (3,7-9,0) | 0,175 |

| | | | |
|------------------------|-----------------|----------------|-------|
| Homocisteína (μmol/dl) | 10,5 (8,7-13,7) | 9,6 (8,4-12,1) | 0,145 |
|------------------------|-----------------|----------------|-------|

Tabla 14.7. Escalas de RCV según DE.

| Parámetro | Con DE (n=105) | Sin DE (n=49) | p-valor |
|--------------------------|------------------|-----------------|---------|
| SCORE | 2,0 (1,0-3,7) | 1,0 (0-2,0) | <0,001* |
| EC no fatal según UKPDS | 20,2 (14,1-32,4) | 12,4 (7,6-17,9) | <0,001* |
| EC fatal según UKPDS | 12,3 (7,6-22,1) | 5,5 (2,8-8,3) | <0,001* |
| ACV no fatal según UKPDS | 8,0 (5,0-14,0) | 4,0 (2,0-7,0) | <0,001* |
| ACV fatal según UKPDS | 1,0 (0,6-1,9) | 0,5 (0,2-0,7) | <0,001* |

Tabla 14.8. Estudio de hipogonadismo según DE.

| Parámetro | Con DE (n=105) | Sin DE (n=49) | p-valor |
|---------------|---------------------|---------------------|---------|
| Hipogonadismo | 37,5 % | 40,8 % | 0,694 |
| TT (ng/ml) | 4,4 (3,5-5,9) | 4,3 (3,4-5,5) | 0,945 |
| TL (pmol/l) | 261,7 (220,2-307,9) | 252,7 (201,8-356,2) | 0,524 |
| TB (nmol/l) | 5,6 (4,8-6,9) | 6,0 (4,5-7,9) | 0,608 |
| IAL (%) | 40,1 (32,4-53,4) | 44,3 (34,0-60,8) | 0,488 |

Tabla 14.9. Complicaciones crónicas de la diabetes según DE.

| Parámetro | Con DE (n=105) | Sin DE (n=49) | p-valor |
|---------------------------|-------------------|--------------------|---------|
| PND | 21,6% | 2,2% | 0,003* |
| RD | 28,8% | 6,8% | 0,003* |
| ND | 42,7% | 39,6% | 0,716 |
| Microalbuminuria (mg/24h) | 19 (7,4-40,6) | 14,0 (6,2-36,1) | 0,288 |
| FG (ml/min) | 95,8 (79,7-113,9) | 102,3 (91,1-133,7) | 0,104 |
| EAP | 6,7% | 2,0% | 0,228 |
| ITB | 1,07 (1,00-1,15) | 1,08 (1,00-1,16) | 0,823 |
| IMS | 18,1% | 4,1% | 0,018* |

Tabla 14.10. Calidad de vida según DE.

| Parámetro | Con DE (n=105) | Sin DE (n=49) | p-valor |
|-----------|----------------|---------------|---------|
| LISAT 8 | 4,5 (0,7) | 4,9 (0,6) | 0,007* |

b. Estudio de isquemia miocárdica silente

Encontramos 21 pacientes con IMS, que corresponde al 13,6% de la muestra. El diagnóstico se estableció: mediante test de esfuerzo positivo en 19 pacientes, con Holter ECG positivo en 1 paciente y con prueba isotópica tras test de esfuerzo dudoso en 1 paciente. En todos los casos se indicó la realización de una coronariografía, pero 2 pacientes se negaron a la realización de la prueba, por lo que se dispone de la descripción de las lesiones coronarias de 19 pacientes. Las lesiones que mostró la coronariografía se detallan en la Tabla 15.

Tabla 15: Lesiones coronarias.

| Lesión coronaria | Pacientes afectados (n) |
|-------------------------------------------|-------------------------|
| Significativa de 1 vaso | 5 |
| Significativa de 2 vasos | 5 |
| Significativa de 3 vasos | 4 |
| No significativas (<50%) en 1 o más vasos | 5 |

Cuando dividimos la muestra en 2 grupos atendiendo a la presencia de IMS, encontramos que los pacientes con IMS tuvieron de forma estadísticamente significativa: más edad, mayor tiempo de evolución de la DM, la presión de pulso más elevada, más porcentaje

de RD, EAP y DE, cifras más bajas de FG y mayor puntuación en las escalas de RCV UKPDS y SCORE (Tabla 16).

Los pacientes de los grupos con y sin IMS recibían el mismo tratamiento para la hiperglucemia excepto el porcentaje de pacientes en tratamiento con insulina, que fue mayor en el grupo con IMS, 42,9 vs 15,0% ($p=0,002$). El tratamiento con antihipertensivos y fibratos fue similar, pero hubo diferencias en cuanto al tratamiento con estatinas y antiagregantes, que fue mayor en el grupo con IMS, 66,7 vs 38,6% ($p=0,016$) y 57,1 vs 22,0%, respectivamente.

El porcentaje de pacientes con HTA conocida y que recibían tratamiento antihipertensivo era similar en pacientes con y sin IMS, en concreto 52,4 vs 44,4% ($p=0,493$) y 52,4 vs 36,8 % ($p=0,175$), respectivamente. Además, los fármacos utilizados para tratar la HTA fueron similares en ambos grupos. Cuando la HTA se estudia con MAPA, el porcentaje de hipertensos es similar en el grupo de IMS, 76,2 vs 69,5 % ($p=0,531$).

Tabla 16: Características de los pacientes atendiendo a la presencia de IMS.

Tabla 16.1. Características generales según IMS.

| Parámetro | Con IMS (n=21) | Sin IMS (n=133) | p-valor |
|-------------------------------|------------------|-----------------|---------|
| Edad (años) | 60,0 (55,5-65,5) | 56 (50-62) | 0,016* |
| Tiempo de evolución DM (años) | 10,0 (4,0-20,0) | 4,5 (1,0-12,5) | 0,002* |
| Tratamiento con ADOs | 66,7 % | 80,4 % | 0,153 |
| Tratamiento con insulina | 42,9 % | 15,0 % | 0,002* |

| | | | |
|---------------------------|--------|--------|--------|
| Tratamiento con estatina | 66,7 % | 38,6 % | 0,016* |
| Tratamiento con fibrato | 9,5 % | 18,2 % | 0,362 |
| Tratamiento con aspirina | 57,1 % | 22,0 % | 0,001* |
| Tratamiento con IECA/ARAI | 52,4 % | 36,8 % | 0,175 |
| Fumador activo | 33,3% | 32,3% | 0,673 |

Tabla 16.2. Estudio de HTA según IMS.

| Parámetro | Con IMS (n=21) | Sin IMS (n=133) | p-valor |
|-------------------------------|---------------------|-----------------|---------|
| Antecedente de HTA | 52,4% | 44,4% | 0,493 |
| Tiempo evolución HTA (años) | 6,0 (1,5-10,0) | 5,0 (3,0-10,0) | 0,785 |
| HTA definida con MAPA | 76,2% | 69,5% | 0,531 |
| Riser | 10,0% | 11,8% | 0,925 |
| PAS media (mmHg) | 127,5 (116-144,2) | 123 (115-130,5) | 0,205 |
| PAD media (mmHg) | 71 (68,2-80,2) | 74,5 (69-79,2) | 0,523 |
| PAS diurna (mmHg) | 129,5 (121,7-147,7) | 126 (118-135) | 0,158 |
| PAD diurna (mmHg) | 73,5 (72-82) | 77,5 (73-82,2) | 0,303 |
| PAS nocturna (mmHg) | 123,5 (106,2-140,0) | 116 (108-127) | 0,231 |
| PAD nocturna (mmHg) | 66 (59,5-75,7) | 68 (62-75) | 0,720 |
| PAS máxima (mmHg) | 155,5 (141,2-175) | 152 (140-164,2) | 0,384 |
| PAD máxima (mmHg) | 97,5 (90,5-104,7) | 97,5 (91-106,2) | 0,757 |
| Porcentaje de PAS elevada (%) | 35,1 (9,1-89,6) | 25,9 (9,1-50,6) | 0,201 |
| Porcentaje de PAD elevada (%) | 10,5 (6,2-42,7) | 17 (7-39) | 0,699 |
| Presión de pulso (mmHg) | 54,5 (45,7-61,0) | 49 (42-54,2) | 0,032* |
| PAM (mmHg) | 91 (85-99,5) | 91 (85-96,2) | 0,644 |

Tabla 16.3. Estudio de dislipemia según IMS.

| Parámetro | Con IMS (n=21) | Sin IMS (n=133) | p-valor |
|--------------------------|----------------|-------------------|---------|
| Pacientes con dislipemia | 90,5 % | 75,9 % | 0,136 |
| CT (mg/dl) | 184 (150-218) | 182 (156,5-222,5) | 0,852 |

| | | | |
|---------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| HDL (mg/dl) | 42 (32,5-46,5) | 40 (34-45) | 0,716 |
| LDL (mg/dl) | 118,6 (36,3) | 119,1 (36,8) | 0,953 |
| TG (mg/dl) | 108 (74,5-191,5) | 130 (90-185,5) | 0,557 |
| ApoB (mg/dl) | 96,5 (78,2-118,2) | 94,5 (78-117) | 0,753 |
| ApoA (mg/dl) | 145,4 (19,8) | 140,0 (26,2) | 0,381 |
| Colesterol no HDL (mg/dl) | 151 (114-174,5) | 143 (119,5-180,5) | 0,792 |
| IAP (mg/dl) | 4,2 (3,7-5,4) | 4,7 (3,8-5,7) | 0,441 |
| Lp(a) (mg/dl) | 10,4 (5,4-30,7) | 9,0 (3,7-22,1) | 0,344 |

Tabla 16.4. Estudio de obesidad según IMS.

| Parámetro | Con IMS (n=21) | Sin IMS (n=133) | p-valor |
|--------------------------|------------------|------------------|---------|
| Peso (kg) | 83 (73-91) | 86 (80-94) | 0,181 |
| IMC (kg/m ²) | 28,4 (26,5-31,7) | 29,8 (27,6-33,0) | 0,222 |
| Cintura (cm) | 103 (97-110) | 105 (99-113) | 0,545 |
| Cadera (cm) | 103,9 (7,0) | 105,4 (7,7) | 0,426 |
| ICC | 1,0 (0,97-1,04) | 1,0 (0,96-1,04) | 0,615 |

Tabla 16.5. Control glucémico y resistencia a la insulina según IMS.

| Parámetro | Con IMS (n=21) | Sin IMS (n=133) | p-valor |
|------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Glucosa (mg/dl) | 152 (117,5-198,5) | 151 (129,5-185,5) | 0,975 |
| Insulina (μU/mL) | 8,6 (6,6-12,2) | 11,1 (6,8-15,4) | 0,302 |
| HOMA | 3,9 (2,5-5,8) | 4,1 (2,5-6,0) | 0,907 |
| HbA1c (%) | 7,8 (6,4-9,6) | 6,6 (5,8-8,2) | 0,064 |

Tabla 16.6. Parámetros de inflamación crónica según IMS.

| Parámetro | Con IMS (n=21) | Sin IMS (n=133) | p-valor |
|--------------|----------------|-----------------|---------|
| PCRu (mg/l) | 1,8 (0,9-3,9) | 2,1 (1,0-4,1) | 0,509 |
| IL-6 (pg/ml) | 1,8 (0,7-4,1) | 1,9 (1,0-3,5) | 0,507 |
| TNFα (pg/ml) | 6,5 (4,8-9,1) | 6,9 (4,3-9,7) | 0,849 |

| | | | |
|------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| Homocisteína (μmol/dl) | 11,0 (8,8-13,9) | 10,0 (8,5-13,2) | 0,600 |
|------------------------|-----------------|-----------------|-------|

Tabla 16.7. Escalas de RCV según IMS.

| Parámetro | Con IMS (n=21) | Sin IMS (n=133) | p-valor |
|--------------------------|------------------|------------------|---------|
| SCORE | 2,5 (1,2-4,0) | 1,0 (1,0-2,0) | 0,024* |
| EC no fatal según UKPDS | 24,8 (17,1-36,6) | 16,8 (11,9-24,3) | 0,093 |
| EC fatal según UKPDS | 18,7 (8,3-29,7) | 8,3 (4,9-16,2) | 0,081 |
| ACV no fatal según UKPDS | 9,0 (6,2-22,0) | 6,0 (3,0-10,0) | 0,031* |
| ACV fatal según UKPDS | 1,3 (0,7-2,8) | 0,8 (0,4-1,4) | 0,018* |

Tabla 16.8. Estudio de hipogonadismo según IMS.

| Parámetro | Con IMS (n=21) | Sin IMS (n=133) | p-valor |
|---------------|---------------------|---------------------|---------|
| Hipogonadismo | 28,6 % | 40,1 % | 0,311 |
| TT (ng/ml) | 4,5 (3,5-5,8) | 4,3 (3,5-5,6) | 0,872 |
| TL (pmol/l) | 256,9 (207,1-295,2) | 257,1 (212,9-311,0) | 0,974 |
| TB (nmol/l) | 5,6 (4,5-6,8) | 5,7 (4,6-7,3) | 0,923 |
| IAL (%) | 38,3 (31,3-52,1) | 41,4 (33,5-56,7) | 0,810 |

Tabla 16.9. Complicaciones crónicas de la diabetes según IMS.

| Parámetro | Con IMS (n=21) | Sin IMS (n=133) | p-valor |
|---------------------------|-------------------|--------------------|---------|
| PND | 30,0% | 13,3% | 0,055 |
| RD | 42,9% | 18,9% | 0,015* |
| ND | 42,9% | 41,5% | 0,909 |
| Microalbuminuria (mg/24h) | 18,0 (5,7-154,0) | 15,9 (7,5-39,0) | 0,727 |
| FG (ml/min) | 86,2 (73,2-106,9) | 100,7 (84,1-124,3) | 0,019* |
| EAP | 19,0% | 3,0% | 0,002* |
| ITB | 1,04 (0,95-1,18) | 1,08 (1,00-1,15) | 0,244 |
| DE | 90,5% | 64,7% | 0,018* |

Tabla 16.10. Calidad de vida según IMS.

| Parámetro | Con IMS (n=21) | Sin IMS (n=133) | p-valor |
|-----------|----------------|-----------------|---------|
| LISAT 8 | 4,6 (0,9) | 4,6 (0,7) | 0,965 |

c. Factores predictores de isquemia miocárdica silente

1. Relación entre disfunción eréctil e isquemia miocárdica silente

Los pacientes con DE tuvieron más riesgo de presentar isquemia miocárdica silente que aquellos sin DE: de los 105 pacientes con DE, el 18,1% presentaron IMS, mientras que en el grupo sin DE la frecuencia de encontrar IMS se reduce al 4,1% ($p=0,018$), (Figura 18). La DE fue muy frecuente en el grupo con IMS (de los 21 pacientes con IMS, 19 (90,5%) presentaron DE).

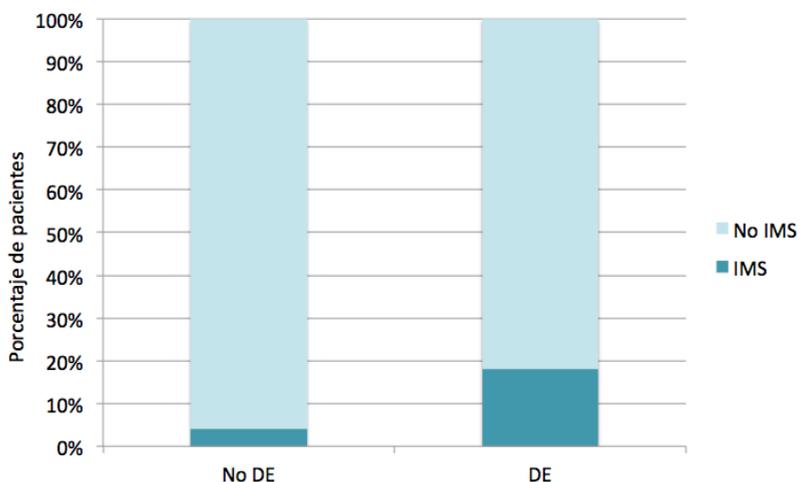


Figura 18: Frecuencia de IMS según presencia de DE.

La frecuencia de IMS aumentó según la gravedad de la DE: en 2 pacientes sin DE (que corresponde al 4,1% de los pacientes sin DE), en 5 pacientes con DE leve (17,9%), en 5 pacientes con DE moderada (17,9%) y en 9 pacientes con DE grave (18,4%), $p=0,134$ (Figura 19).

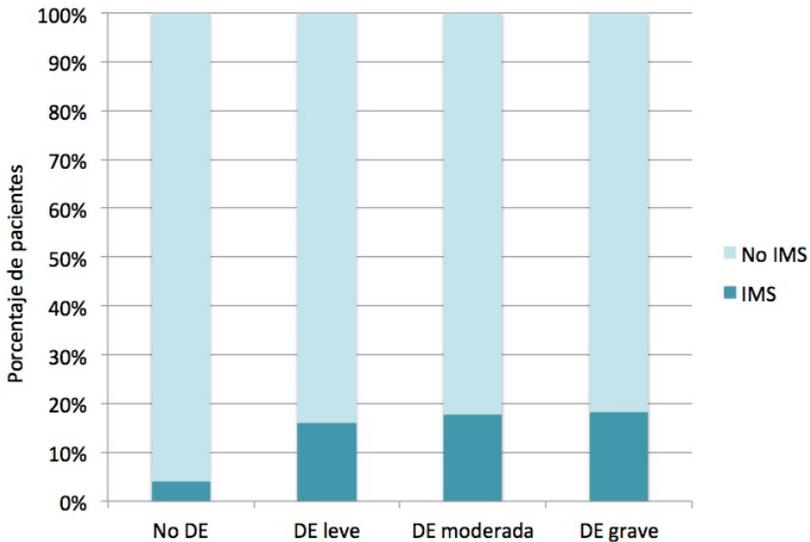


Figura 19: Frecuencia de IMS según grado de DE.

2. Selección de las variables independientes predictoras de isquemia miocárdica silente

Estudiamos la relación entre el resto de complicaciones crónicas y factores de riesgo cardiovascular y la IMS con test estadísticos multivariantes.

El análisis mediante regresión logística múltiple muestra que el factor independiente relacionado con IMS es el tiempo de

evolución de la diabetes ($p=0,023$, $OR=1,07$, $IC\ 95\% [1,01-1,14]$, $RR=5,51$ (por 10 años)). Es decir, el riesgo de presentar IMS se multiplica por 5,51 por cada 10 años de evolución de la diabetes. La variable DE también muestra una tendencia, pero ésta no llega a ser significativa en el modelo ($p=0,15$; $OR=3,14$, $IC\ 95\% [0,78-21,2]$, $RR=2,79$).

En el grupo de pacientes con ≤ 5 años de evolución de la DM, la frecuencia de IMS fue mayor en los pacientes con DE, comparado con los pacientes sin DE: no hay pacientes con IMS en el grupo de ≤ 5 años de evolución de la diabetes sin DE, sin embargo aparece en 6 pacientes (14%) que presentan DE ($p=0,020$). Tras ajustar por tiempo de evolución de la diabetes, la DE se mantiene como variable independiente de IMS (en el análisis univariante, DE $p=0,047$, tiempo de evolución de la DM $p=0,641$).

Los resultados de LASSO muestran que las variables relacionadas con la IMS fueron el tiempo de evolución de la diabetes, el riesgo de evento coronario según la escala UKPDS y el ITB. La relación entre el tiempo de evolución de la diabetes y el riesgo de evento coronario según la escala UKPDS con la IMS es positiva, mientras que la relación con el ITB es negativa (Figura 20).

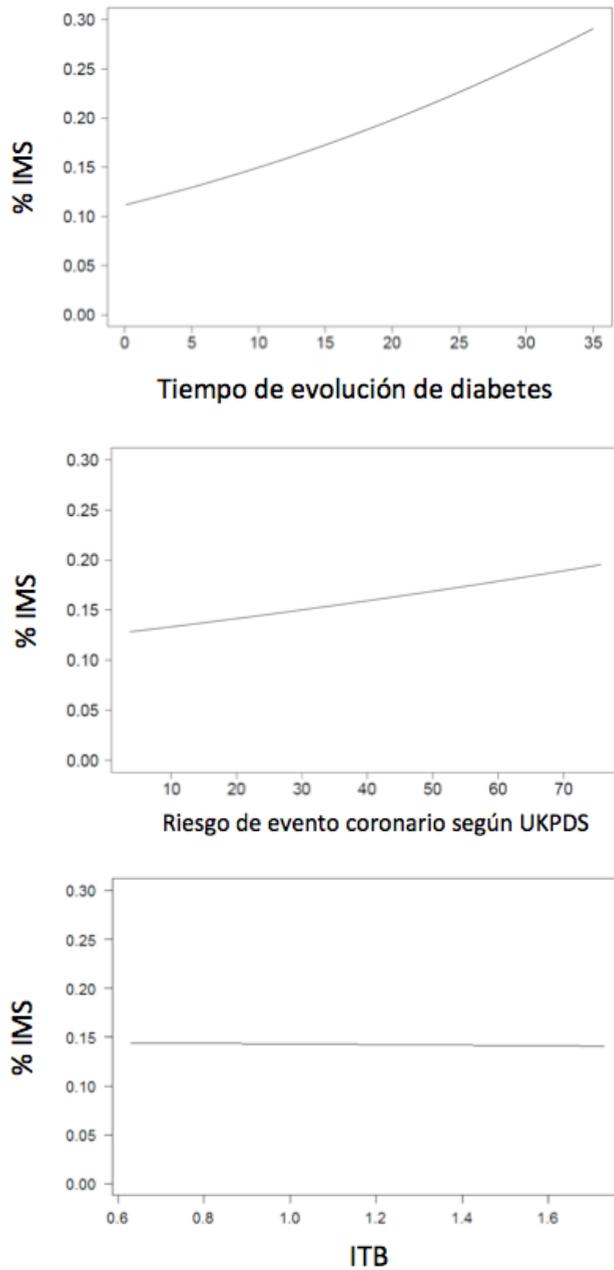


Figura 20: Variables relacionadas con la IMS según análisis LASSO.

DISCUSIÓN

La ECV es la causa más frecuente de muerte en los pacientes con DM2¹⁸³; se estima que el 75% de los pacientes con DM muere de ECV, siendo en concreto la CI la causa más frecuente de muerte del paciente diabético⁹². La relación entre diabetes y ECV es tan estrecha que aunque la diabetes es un trastorno del metabolismo de la glucosa, puede considerarse por sí misma una ECV⁹³ y está considerada como un equivalente de ECV⁹⁴.

Una de las formas de presentación de la CI es la IMS que se define como la presencia de lesiones cardíacas de tipo isquémico sin que el paciente haya presentado los síntomas típicos de isquemia coronaria. Se presenta como angina atípica, infarto agudo de miocardio silente e isquemia crónica silente. Conocer la presencia de IMS en el paciente con diabetes tiene implicaciones en el manejo del paciente, ya que el diabético con IMS presenta lesión de órgano diana, clasificando al sujeto en lugar de en alto riesgo (que le confiere la diabetes), en muy alto riesgo (por diabetes con lesión de órgano diana), en el que el objetivo de control de FRCV debe ser más estricto.

Isquemia miocárdica silente en diabetes tipo 2

En nuestro trabajo encontramos una frecuencia de IMS en varones con diabetes tipo 2 sin antecedente de ECV del 13,6%. Esto quiere decir que, aproximadamente 1 de cada 7 varones con diabetes tipo 2 asintomáticos para isquemia miocárdica y sin antecedente de ningún evento cardiovascular presenta una lesión de tipo isquémico a nivel coronario asintomática.

Esta prevalencia es similar a lo publicado cuando se trata de pacientes con las mismas características clínicas y estudiados del mismo modo, ya que la prevalencia de IMS puede variar sustancialmente en función de las características de la población estudiada y de los métodos diagnósticos utilizados, desde un 6,4%¹⁸⁴ hasta un 22%¹¹⁵.

Encontramos varios trabajos de la década de los 90 que evalúan la presencia de IMS en DM2. Koistinen¹⁸⁵ en 1990 publica en 138 diabéticos asintomáticos una prevalencia de IMS documentada con coronariografía del 8,8%, mientras que en el 28% de los pacientes alguna prueba de isquemia cardiaca no invasiva fue positiva, por lo que no recomienda de forma sistemática su estudio debido a la baja prevalencia y la imprecisión de las pruebas no invasivas. Langer *et al.*,¹⁸⁶ encuentra un 17% de IMS en 58 diabéticos asintomáticos mediante holter ECG o test de esfuerzo completado

con SPECT con talio; además encuentra relación entre IMS y neuropatía autonómica cardíaca. En 1999 Janand-Delenne *et al.*,¹⁸⁷ publican un porcentaje de IMS en DM2 del 20,9%. Se incluyeron hombres y mujeres con más de 10 años de evolución de la diabetes sin FRCV o más de 5 años de evolución con al menos un FRCV y se realizó PE, confirmando las lesiones con coronariografía. Los pacientes con IMS presentaron mayor prevalencia de EAP y retinopatía, al igual que en nuestra serie (EAP 19% en pacientes con IMS vs 3% en pacientes sin IMS y RD en el 42,9% vs 18,9%); en este trabajo no encontraron correlación entre IMS y tiempo de evolución de diabetes, HbA1c, disfunción renal ni ningún FRCV, excepto antecedente familiar de ECV precoz. Un estudio realizado en Italia (*Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes Group*)¹⁸⁴ publicado en 1997 que incluyó 925 pacientes con DM2 (64% hombres) encontró una frecuencia de IMS detectada mediante test de esfuerzo alterado del 12,1%, que se redujo al 6,4% cuando se comprobó con SPECT de esfuerzo con talio.

Trabajos más recientes como el de DeLuca *et al.*,¹⁸⁸ en 2005 publican una prevalencia de IMS en 196 diabéticos (51% hombres con media de edad 57 años) usando un protocolo que incluye PE o SPECT del 34%. Eran pacientes remitidos a una clínica cardiológica para realizar despistaje de IMS, refiriendo el 72% de los pacientes dolor torácico o disnea y el 28% asintomáticos, por lo tanto no se trata de “silente”; esto explica la elevada prevalencia que encuentran

comparado con nuestro trabajo, en el que todos los pacientes son asintomáticos para dolor torácico. Por otra parte, comprueban que la frecuencia de IMS es mayor a medida que aumentan los FRCV asociados y asimismo encuentran mayor prevalencia en aquellos pacientes con peor control metabólico. Este mismo grupo refiere una prevalencia de IMS en 287 diabéticos (72% hombres con media de edad 63 años) usando SPECT del 18%; este grupo de pacientes era asintomático para dolor torácico o disnea¹⁸⁹, por lo que el porcentaje de IMS se reduce comparado con el otro trabajo. El estudio DIAD¹¹⁹ encuentra un 22% de IMS en pacientes diabéticos asintomáticos para CI; la diferencia entre esta prevalencia y la nuestra se podría explicar porque la población no es comparable (en el DIAD se incluyeron pacientes de mayor edad, con complicaciones macrovasculares y no necesariamente eran capaces de someterse a un esfuerzo físico, de hecho sólo el 50% realizó un test de esfuerzo junto a la administración de adenosina). Gazzaruso *et al.*,¹⁹⁰ encuentran en 1.323 diabéticos estudiados mediante test de esfuerzo y/o SPECT de esfuerzo con talio, 103 (7,8%) pacientes con coronariografía que muestra lesiones coronarias. El estudio DYNAMIT¹⁹¹ que incluyó 631 diabéticos (con al menos 2 FRCV) de 45 centros en Francia pretendía determinar si el *screening* de IMS (mediante PE o SPECT) era capaz de reducir el RCV comparado con la asistencia estándar. El estudio se interrumpió de forma prematura debido a las dificultades en el reclutamiento y la frecuencia de eventos más baja de lo esperada. Encontraron un 21,5% de IMS y se siguieron 3,5 años de media, no

hallando diferencias en cuanto al objetivo primario compuesto por tiempo hasta mortalidad global, IAM no fatal, ACV no fatal o episodio de insuficiencia cardiaca que requiera asistencia hospitalaria, entre los pacientes que se sometieron al *screening* y los que no.

En el ámbito español, Hernández *et al.*,¹¹⁶ encuentran un 21,9% de IMS en 41 pacientes con DM2 sin antecedentes de ECV, estudiados mediante SPECT cardiaco.

En general, los trabajos que describen cifras de prevalencia de IMS más bajas se debe a que han incluido a pacientes más jóvenes, que son capaces de realizar un test de esfuerzo, se han excluido aquellos con complicaciones crónicas y se han confirmado las lesiones con coronariografía; en el caso de confirmación con SPECT hemos de tener en cuenta el año de publicación, puesto que si son trabajos de más de 10 años se usaron técnicas de imagen más antiguas con menor capacidad para detectar defectos de perfusión.

Cuando el *screening* de IMS se realiza a poblaciones de diabéticos con alguna lesión de órgano diana, la frecuencia de IMS es mayor; por ejemplo Nesto *et al.*,¹⁹² encontró una frecuencia de IMS en pacientes con EAP del 47%; y Rutter *et al.*,¹⁹³ describen una prevalencia de IMS estudiada con test de esfuerzo en el 65% de pacientes con microalbuminuria.

En estudios de autopsias la frecuencia de lesiones coronarias en pacientes sin antecedente de CI es más elevada. La serie más larga de autopsias en 293 pacientes diabéticos comparada con 1.736 no diabéticos muestra que aproximadamente el 50% de los pacientes menores de 65 años y el 75% de aquellos mayores de 65 años tuvieron un alto grado de aterosclerosis a nivel coronario¹⁹⁴. Por otra parte, en este trabajo se describe que las lesiones coronarias fueron similares en los pacientes con DM2 y aquellos no diabéticos con antecedente de CIC.

En nuestro medio existen pocos datos sobre frecuencia de vasculopatía asintomática¹⁹⁵ o IMS en diabetes¹¹⁶ y no hemos encontrado trabajos publicados sobre IMS en concreto en pacientes varones con DM2 sin enfermedad macrovascular establecida. Nuestro trabajo está específicamente diseñado para conocer la prevalencia de IMS en esta población de varones con DM2 y su relación con la DE; no se trata de despistaje de IMS en pacientes que ya tienen una manifestación de ECV, donde se esperaría obtener una frecuencia de IMS más elevada.

Existe controversia respecto al *screening* de isquemia miocárdica en pacientes diabéticos asintomáticos. La *Asociación Americana de Diabetes (ADA)* recomendaba en ediciones anteriores un enfoque basado en los FRCV (dislipemia, HTA, tabaquismo, antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz y presencia

de microalbuminuria). Sin embargo, debido a las limitaciones de este método, ya que el estudio DIAD (*Detection of silent myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic subjects*)¹²⁰ encontró que con estas recomendaciones no se detectaría un porcentaje importante de pacientes con IMS y el hecho de que algunos grandes estudios no han mostrado beneficios clínicos al realizar este *screening*, el último consenso de la ADA² no recomienda el despistaje de IMS en pacientes asintomáticos, reservándose el estudio a aquellos pacientes con síntomas típicos o atípicos de coronariopatía o ECG en reposo alterado. En documentos de consenso anteriores también estaban incluidos aquellos pacientes con enfermedad arterial periférica o carotídea oclusiva y pacientes sedentarios mayores de 35 años que pretendían iniciar un programa de ejercicio físico intenso, pero en los últimos consensos no se han incluido.

El estudio DIAD se diseñó para conocer la prevalencia y los factores clínicos predictivos de IMS en pacientes con DM2 asintomáticos y para comprobar la efectividad de las guías de *screening* de la ADA. Los resultados se publicaron en *Diabetes Care* en 2004¹²⁰. Se incluyeron 1.123 pacientes con DM2 entre 50-75 años (53% hombres, edad 60,7 años, tiempo de evolución de la diabetes 8,1 años, HbA1c 7,1%, 14% retinopatía, 9% EAP, IMC 31,1 kg/m², 65% HTA, 58% dislipemia, 10% fumadores, 48% exfumadores, 21% micro/macro albuminuria) sin antecedente ni sospecha clínica de enfermedad coronaria. Se dividió la muestra en 2 grupos aleatorios; a

uno de 522 pacientes se realizó SPECT coronario de estrés (inducido con adenosina) y al otro no, con un seguimiento de 5 años. Se detectaron 113 pacientes (22%) con prueba de perfusión anormal; la mayoría de las alteraciones fueron pequeñas e implicaban <5% del ventrículo izquierdo, pero en 33 pacientes (29,2% de los pacientes con lesiones o el 2,9% del total) se encontraron defectos de perfusión moderado-grave. Los marcadores predictivos de SPECT alterado fueron test de neuropatía autonómica cardíaca Valsalva alterado (OR 5,6), género masculino (OR 2,5) y duración de la diabetes (OR 5,2). Otros FRCV clásicos o marcadores de inflamación o trombosis no fueron predictivos (las posibles explicaciones son la elevada prevalencia de elevación de estos marcadores en esta población o el impacto del tratamiento con estatinas, antihipertensivos y ADOs/insulina). Si se hubieran seguido las guías de la ADA para detectar IMS, se hubiera dejado sin diagnosticar al 41% de los pacientes con IMS. Los investigadores del DIAD defienden que la prevalencia de IMS es tan elevada que está justificado el *screening* de IMS con test no invasivos como el SPECT en DM2 asintomáticos para IMS, para descartarla, ya que 1 de cada 5 pacientes asintomáticos tiene IMS, 1 de cada 16 tiene defectos de perfusión moderados-graves y 1 de cada 12 varones tiene defectos de perfusión moderados-graves. Además, estos pacientes no se identifican adecuadamente con las guías de la ADA. Las guías de la ADA recomiendan el *screening* de IMS cuando hay 2 o más FRCV; el DIAD

encuentra la misma frecuencia de IMS independientemente de los FRCV asociados.

En la misma línea, Scognamiglio *et al.*,¹⁹⁶ compararon las guías de la ADA con la búsqueda de IMS a todos los pacientes, en 1.899 diabéticos tipo 2 asintomáticos para CI (media de edad 52 años, 67% hombres, media de 9 años de evolución de la DM2). Se realizó a todos un ecocardiograma de estrés con dipiridamol en busca de defectos de perfusión miocárdica. Encontraron la misma frecuencia de defectos de perfusión miocárdica (alrededor del 60%) y de IMS (alrededor del 65%) en ambos grupos, independientemente de los FRCV asociados. Sin embargo, las lesiones coronarias mediante coronariografía fueron diferentes en ambos grupos: los pacientes con ≤ 1 FRCV tenían lesiones coronarias más favorables para la revascularización, comparado con el otro grupo, por lo que los autores proponen la búsqueda de IMS en pacientes con DM2 independientemente de los FRCV asociados, para abordar las lesiones coronarias de forma precoz.

Uno de los motivos de la controversia que existe respecto al despistaje de IMS en DM2 es el hecho de que se ha demostrado que un tratamiento intensivo de los FRCV de los pacientes diabéticos con alto RCV da los mismos resultados que una revascularización^{120,121}, por lo tanto no sería necesario someter al paciente a técnicas diagnósticas no exentas de posibles complicaciones y costosas, ya

que el pronóstico es el mismo que si no se realizasen, aunque se desconozca el alcance de las lesiones coronarias. Boden *et al.*,¹²⁰ siguió durante 5 años a 2.287 pacientes con lesiones coronarias documentadas con cardiopatía isquémica estable; a 1.149 pacientes se les realizó revascularización coronaria percutánea y tratamiento intensivo de los FRCV, mientras que al otro grupo no se les realizó angioplastia, sino tratamiento médico intensivo. A los 5 años el número de ECV, IMA o muerte fue el mismo en los dos grupos.

En esta línea, más trabajos derivados del estudio DIAD muestran, por una parte, que las lesiones silentes pueden revertir a lo largo del tiempo¹⁹⁷; y por otra que el *screening* de IMS de forma rutinaria en pacientes diabéticos tipo 2 asintomáticos con ECG normal no supone ningún beneficio clínico (a pesar de demostrar imágenes de perfusión miocárdica alteradas en más de 1 de cada 5 pacientes), ya que estos pacientes tuvieron la misma frecuencia de eventos cardiovasculares (muy baja) que un grupo de pacientes en los que no se realizó el *screening*; es decir, el pronóstico fue similar en aquellos pacientes en los que se realizó *screening* y en los que no, probablemente porque el abordaje actual de todos los pacientes con DM2 incluye un tratamiento intensivo de los FRCV asociados (objetivos de prevención secundaria). A los pacientes incluidos en el estudio DIAD a los que se realizó SPECT (522 pacientes), que no tuvieron eventos cardiovasculares o revascularización coronaria, se les repitió el SPECT 3 años después¹⁹⁷. Se incluyeron 358 pacientes,

de los cuales 71 (20%) presentaron isquemia al inicio. De los 287 pacientes con SPECT normal al inicio, 259 (90%) tuvieron un SPECT normal a los 3 años, mientras que 28 (10%) desarrollaron IMS. De los 71 pacientes con SPECT alterado al inicio, 56 (79%) presentó resolución de la isquemia, mientras que 15 (21%) continuaba siendo patológico. Durante los 3 años de seguimiento el tratamiento médico se intensificó; los pacientes que resolvieron la IMS presentaron mayor intensificación del tratamiento. Este estudio sugiere que la intensificación médica es capaz de resolver cuadros de IMS, aunque a través de este trabajo no se puede afirmar que la intensificación del tratamiento médico resuelva la IMS, ya que no ha sido diseñado específicamente para este objetivo.

Los resultados del estudio DIAD a los 5 años de seguimiento que fueron publicados en JAMA en 2009¹⁹⁸ aportan más datos sobre la utilidad del *screening* de IMS en pacientes con DM2 asintomáticos. Se siguieron 1.123 pacientes con DM2 asintomáticos para enfermedad coronaria. La tasa de eventos cardíacos fue del 2,9% durante un periodo de 4,8 (0,9) años de seguimiento, lo cual corresponde a 0,6% por año. Hubo 7 IMA no fatales y 8 muertes de causa CV en el grupo al que se realizó SPECT, mientras que el grupo “control” hubo 10 IMA y 7 muertes de causa CV, sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Sí que hubo diferencias en cuanto a eventos CV entre los pacientes con defectos de perfusión moderados-graves (33) vs aquellos con defectos leves

(50) o sin defectos de perfusión (409): 2,4 vs 0,4% (HR 6,3, $p < 0,001$). Sin embargo, el valor predictivo positivo de los pacientes con defectos de perfusión moderados-graves fue solo del 12%. Durante el curso del estudio hubo un incremento significativo en el uso de estrategias de prevención primaria de eventos CV en ambos grupos. El estudio concluye que la incidencia de eventos CV es baja en este grupo de pacientes durante este periodo de seguimiento y no se reduce aunque se realice un *screening* de IMS; es decir, el *screening* no tiene utilidad en este contexto de tratamiento intensivo de los FRCV en el DM2.

Existen más datos en la literatura que apoyan que el tratamiento médico mejora la perfusión cardiaca: Schwartz¹⁹⁹ demostró que la perfusión miocárdica mejoró en el 48% de pacientes con dislipemia después de 6 meses de tratamiento con pravastatina. Sdringola²⁰⁰ observó disminución del tamaño de los defectos de perfusión miocárdica (así como en la gravedad de los defectos y en el desarrollo de eventos coronarios) tras el tratamiento intensivo mediante estilo de vida e hipolipemiantes. Los autores hipotetizan sobre los mecanismos a través de los cuales se produjo la mejoría de los defectos de perfusión. Una de las teorías es que si los defectos iniciales estaban producidos por disfunción endotelial y ésta mejora con el tratamiento con estatinas, aspirina y antihipertensivos, también se observa una reducción en los defectos de perfusión. Sin embargo, esto no explica la resolución de algunos cuadros de

defectos de perfusión moderados-graves, que también se resuelven con el tiempo. Otra teoría es que se pueden haber desarrollado colaterales, que mejoren la perfusión miocárdica. Los autores comentan como limitaciones del estudio que hay un sesgo en el conjunto de pacientes a los que se les repite el SPECT (se excluyen pacientes a los que se les ha realizado revascularización coronaria y aquellos que han presentado eventos coronarios), por eso está infraestimada la prevalencia de progresión de la isquemia (12%). También se comenta que la variabilidad intra e inter-observador podría influir en estos resultados.

Por todos estos datos, la relación coste-efectividad del *screening* de IMS universal está cuestionada. Nuestro grupo opina que se debería realizar despistaje de IMS porque consideramos que los beneficios potenciales del diagnóstico de IMS en pacientes diabéticos asintomáticos son: 1) cualquier implementación de programas de despistaje mejora la detección de FRCV asociados, lo cual redundaría en la reducción de la morbimortalidad de la enfermedad coronaria; 2) se podría realizar tratamiento con técnicas de revascularización temprana o cirugía en pacientes con lesiones susceptibles de este abordaje; 3) la diferente mentalidad del médico y sobre todo del paciente cuando sabe el alcance de su enfermedad; y 4) la posibilidad de iniciar de forma temprana el tratamiento específico de CIC, que de otro modo no se hubiera establecido. En concreto, en nuestro estudio encontramos 14 de 19 pacientes (13%

de aquellos a los que se realizó coronariografía o 9,1% del total), con lesiones susceptibles de revascularización, a los que se realizó angioplastia coronaria.

El coste del tratamiento para el control de la diabetes es menor que el derivado de sus complicaciones, por lo que uno de los objetivos del tratamiento del paciente con DM2 es evitar que aparezcan complicaciones crónicas. Un estudio de costes de la DM2 en España²⁰¹ que evaluó a 1.004 pacientes con una media de edad de 67,4 años y una media de evolución de la enfermedad de 10 años expuso que los costes de los pacientes con complicaciones era muy superior a aquellos sin complicaciones, en concreto del coste anual sanitario por paciente (1.305,15 euros), el 30,51% (398,20 euros) se asoció a sus complicaciones, siendo el coste medio de un paciente sin complicaciones de 883 euros frente a 1.403 de un paciente con complicaciones microvasculares, 2.022 cuando existían complicaciones macrovasculares y 2.133 cuando coexistían ambos tipos de complicaciones. En los pacientes sin complicaciones la mayor parte del gasto sanitario es el farmacéutico, mientras que en el paciente con complicaciones, el mayor porcentaje de gasto es el derivado de la hospitalización (aunque el gasto farmacéutico se duplica respecto al paciente sin complicaciones).

En cuanto a los métodos de detección de IMS, la técnica *gold standard* para determinar isquemia coronaria es la coronariografía,

sin embargo no se puede usar como método de *screening* debido a que se trata de una prueba invasiva. Nosotros hemos utilizado para el diagnóstico de IMS un esquema secuencial basado en primer lugar en la realización de un electrocardiograma (ECG) basal; si se objetivaba la presencia de onda Q de necrosis miocárdica previa se realizaba un ecocardiograma doppler, que si mostraba alteraciones segmentarias en la contractilidad concordantes con el ECG, clasificaba el caso como positivo para IMS; de lo contrario, se continuaba con la monitorización Holter del ECG durante 24 horas. Si el resultado era negativo, el paciente realizaba una ergometría convencional aplicando el protocolo de Bruce; ante un resultado negativo, se excluía el diagnóstico de IMS; si era no concluyente, se realizaba una prueba de estrés isotópica. Si el resultado de la ergometría o el test de estrés isotópico eran positivos, se realizaba un cateterismo coronario para definir el tipo de lesiones coronarias y proceder al tratamiento más adecuado (revascularización o médico) según el grado de obliteración y el número de vasos afectados.

La PE es la exploración más empleada y útil en el diagnóstico de enfermedad coronaria²⁰². La sensibilidad de la PE varía en función de la gravedad de la CI: en enfermedad de un vaso la sensibilidad se encuentra entre 20-60%, en enfermedad de dos vasos entre 38-91% y en enfermedad de tres vasos entre 73-100%²⁰². En pacientes con DM2 la PE tiene un valor predictivo negativo del 87% y una especificidad del 75%²⁰³. A pesar de esto, la PE tiene una serie de

limitaciones: 1) existen situaciones que no afectan suficientemente a la luz coronaria como para desencadenar isquemia durante el ejercicio pero que pueden provocar fenómenos isquémicos por otros mecanismos, como el espasmo, la rotura de placa o la trombosis; 2) existen causas de falsos positivos como alteraciones basales del ECG y trastornos de conducción, otras cardiopatías, HTA no controlada, alteraciones hidroelectrolíticas y alteraciones vasorreguladoras; 3) existen causas de falsos negativos como nivel insuficiente de esfuerzo (PE submáxima), lesiones coronarias de escasa significación o desarrollo de colaterales, ciertos fármacos (nitratos, betabloqueantes) y errores en la interpretación de la prueba; y 4) hay pacientes que no pueden realizar la PE por incapacidad física o psíquica.

Debido a las limitaciones de la PE, se está utilizando la asociación de unas pruebas de imagen (ultrasónica o isotópica) a una situación de sobrecarga (ejercicio, fármacos)²⁰². La ecocardiografía de estrés tiene una sensibilidad entre 72-97% y una especificidad entre 64-100%, pero presenta el inconveniente de que requiere una mayor dotación material y la interpretación de la prueba entraña mayor dificultad. Las pruebas isotópicas (SPECT con talio-201 o tecnecio) tienen unas indicaciones y una eficacia diagnóstica similar a la ecocardiografía, aunque son más agresivas que la ecocardiografía y requieren un servicio de medicina nuclear; a favor de las pruebas isotópicas está la menor subjetividad en su interpretación. El SPECT

se considera la prueba de elección para el screening de IMS en pacientes diabéticos que presentan alguna contraindicación para la realización de una PE o ésta ha resultado no concluyente, debido a su alto valor predictivo negativo (95%)²⁰⁴. La PET (Tomografía por Emisión de Positrones) valora el metabolismo miocárdico y cuantifica el flujo sanguíneo regional, por lo que determina la viabilidad de una región del miocardio; como inconvenientes presenta su elevado coste. En nuestro trabajo, ante PE no concluyente, se asoció una prueba de estrés isotópica farmacológica.

Por otra parte, se están desarrollando otras técnicas de *screening* no invasivas como la tomografía computarizada (TC) y la TC angiográfica. La TC cuantifica la cantidad de calcio en arterias coronarias y estima el grado de aterosclerosis mediante el *score cálcico* y la TC angiográfica es capaz de mostrar una estenosis luminal en imagen aunque se debe tener en cuenta que las arterias coronarias son pequeñas, tortuosas y cursan en múltiples planos del corazón, así como la respiración y la contracción cardíaca ocasionan artefactos en la imagen. Los inconvenientes de esta prueba son que no es inocua por completo (somete al paciente a radiación) y le obliga a someterse a pruebas invasivas en caso de aparición de gran cantidad de calcio intracoronario. El *score cálcico* se ha mostrado útil en varios estudios prospectivos para predecir el RCV en población con riesgo intermedio, reclasificándola en riesgo alto. En población con DM, un meta-análisis concluye que un *score cálcico* > 10 es capaz

de predecir tanto mortalidad por todas las causas como ECV, con alta sensibilidad aunque baja especificidad; los pacientes con *score cálcico* < 10 se reclasifican a bajo riesgo aunque sean diabéticos²⁰⁵.

En pacientes con DE la prueba idónea para estudiar IMS es la PE como expone el III Consenso de Princeton sobre el manejo de la DE y la ECV²⁰⁶. Está establecida la relación entre eventos coronarios agudos y episodios de actividad física o sexual, por lo que la capacidad para la actividad sexual debe ser evaluada en todo paciente con DE antes de establecer un tratamiento para la misma. La actividad sexual es equivalente a 4 minutos del protocolo de Bruce, por lo que los pacientes pueden ser clasificados en bajo o alto riesgo de ECV tras realizar una PE²⁰⁷.

Encontramos trabajos en los que se evalúa la IMS en pacientes con DE con pruebas diferentes a la PE. Lee *et al.*, describen en 9.150 hombres relación entre DE y calcificación coronaria estudiada mediante TC coronario, proponiendo a la DE como un equivalente de enfermedad coronaria²⁰⁸. Además, Yaman *et al.*, publican que existe una correlación negativa entre la puntuación obtenida mediante el IIEF y el *score cálcico*, es decir que hay una correlación positiva entre la gravedad de la DE y la cantidad de calcio intracoronario²⁰⁹.

Disfunción eréctil en diabetes

La DE es una complicación común entre los hombres con DM2¹²⁸. En una consulta de Endocrinología, la prevalencia de DE en DM2 es muy variable según los trabajos debido a las diferencias en las características de la población estudiada (en cuanto a edad, tiempo de evolución de la diabetes y complicaciones asociadas) y el método de evaluación de la DE. El estudio MMAS observó que la DE era tres veces más frecuente en diabéticos¹⁴⁸ y la incidencia anual de DE se duplicaba²¹⁰, comparado con sujetos sin diabetes. La DE ocurría 10-15 años antes en los pacientes diabéticos. Se han publicado datos de prevalencia desde el 34%¹²³ hasta el 77%¹²⁴. Incluso en varones con diabetes de reciente diagnóstico, la prevalencia de DE es muy elevada, entre el 31²¹¹-37%²¹².

En una consulta de Urología, en la que el motivo principal de consulta es la DE, la coexistencia de DM2 es muy alta y la diabetes no conocida que se diagnostica a raíz del estudio de la DE no es nada despreciable, del 12%²⁰⁹, por lo que la relación entre DE y DM es tan frecuente que aconseja el despistaje de diabetes en todo paciente que consulta por DE²¹³.

En nuestro trabajo encontramos una prevalencia de DE del 68,2%, siendo el 26,7% DE leve, el 26,7% DE moderada y el 46,6%

grave. Esta cifra es similar a la de otros trabajos publicados como los que a continuación se detallan.

Derosa *et al.*,²¹⁴ encontraron en una muestra de 220 varones italianos con diabetes una prevalencia de DE (estudiada mediante IIEF) del 59,2%. Los pacientes con DE presentaron cifras más elevadas de TG, de insulina basal, de resistina y de TL. El grupo de pacientes con peor control glucémico tuvo una frecuencia de DE mayor que el grupo con mejor control metabólico. Gandaglia *et al.*,¹⁵⁴ describen una prevalencia de DE en diabéticos >60 años del 75% y a medida que la diabetes es más grave, la frecuencia de DE también aumentó. Lu *et al.*,²¹⁵ observaron una prevalencia del 83,6% de DE (43,2% DE grave) en 792 varones con DM2, estudiado mediante SHIM. En población japonesa²¹⁶ la frecuencia de DE publicada en una serie de 82 varones con DM2 (estudiada mediante IIEF) fue del 60%, encontrando asociación entre DE y complicaciones tanto micro como macrovasculares de la diabetes. En 555 varones italianos con media de edad 57,7 años y menos de 10 años de evolución de la diabetes, Giugliano *et al.*,²¹⁷ encontraron una prevalencia de DE (estudiada con IIEF-5) del 60% (22,9% grave), que se relacionó con peor control metabólico, presencia de HTA, dislipemia, síndrome metabólico y depresión.

En el ámbito español, González-Juanatey *et al.*, (estudio DIVA, *Diabetes and VAscular disease*)¹⁹⁵ describen una prevalencia de DE en

1.366 varones con DM2 (37% con enfermedad coronaria establecida) del 40%, siendo el 39% leve, 17% moderada y 44% grave. Los varones con DE presentaron mayor prevalencia de ECV, EAP y microalbuminuria. La media de edad fue 65 años, el 76% presentaba HTA, el 73% dislipemia, el 60% era sedentario, el 70% cumplía criterios de síndrome metabólico y el 34% era obeso. Se encontró como factor predictor independiente de la DE la hipertrofia ventricular izquierda (RR 5,2, IC95% 1,1-24,1, p=0,03).

Hay pocos datos en la literatura acerca de la prevalencia de DE en población diabética sin antecedente de ECV. El estudio de Ma *et al.*,²¹⁸ en 2.306 diabéticos chinos sin ECV con una media de edad de 54 años, aporta una prevalencia de DE del 26,7%. La diferencia entre este porcentaje y el que encontramos en nuestro trabajo, mucho mayor, puede deberse a la diferencia en el diseño de los estudios, que hace que no sean comparables; en el citado trabajo la DE se evaluó mediante pregunta única y la ECV fue evaluada mediante registros de enfermedades, mientras que nosotros utilizamos el IIEF y la IMS se busca mediante un protocolo de estudio cardiológico secuencial. Gazzaruso *et al.*,²¹⁹ encuentran una frecuencia de DE del 40,5% en 291 varones con DM2 con IMS documentada mediante coronariografía. No hemos encontrado datos en la búsqueda bibliográfica de DE en varones con DM2 sin ECV en España.

Se aconseja preguntar anualmente a los pacientes con diabetes acerca de su función sexual. Sin embargo, esto no se realiza de rutina, tal y como ponen de manifiesto Grant & Lipscomb²²⁰, que encontraron que a un alto porcentaje de pacientes atendidos en una clínica de diabetes no se les preguntó acerca de la DE en la visita médica: la frecuencia de DE extraída de los informes médicos de los pacientes atendidos de forma consecutiva (con diabetes tipo 1 y 2) durante 4 meses fue de 6,8% mientras que la frecuencia de DE detectada en el cuestionario que se entregó a los pacientes a la salida de la consulta fue del 34%. Los motivos por los que esto ocurre son múltiples: el paciente no aborda el problema por vergüenza, el médico no pregunta al paciente por falta de tiempo en la consulta o inseguridad del profesional a la hora de preguntarlo.

Nosotros hemos realizado el estudio de la DE mediante el IIEF. El IIEF es un cuestionario autocompletado, validado y ampliamente usado, que ha demostrado un alto grado de sensibilidad y especificidad para diagnosticar DE¹³⁸. El uso del dominio “disfunción eréctil” utiliza el punto de corte de 25 puntos para determinar si los pacientes presentan o no DE, con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 88%²²¹. Sin embargo, una limitación del cuestionario IIEF es que no es capaz de discriminar la causa de la DE^{222,223,224,225}. Otras formas de estudiar la DE mediante entrevista clínica son el IIEF-5 y la pregunta directa. El cuestionario abreviado del IIEF, llamado IIEF-5 o SHIM (*Sexual Health Inventory for Men*) fue validado por el

mismo grupo de autores del IIEF para su utilización²²⁶. Varios trabajos apuntan la utilidad de esta versión corta del IIEF para determinar la presencia de DE^{227,228}. La pregunta directa y única “¿Usted tiene problemas con la erección?” se ha utilizado en algunos trabajos como método de despistaje de DE; comparado con otros métodos, éste infraestima la prevalencia de DE, ya que el propio paciente tiende a mitigar el problema si el médico lo pregunta de forma directa, comparado con la realización de cuestionarios específicos²²⁹. Por este motivo, se prefiere la evaluación de la DE mediante cuestionario estructurado. Uno de los inconvenientes del IIEF es que algunos estudios no excluyen aquellos pacientes que no tuvieron la oportunidad de realizar el acto sexual y los categoriza como pacientes con DE. Otro aspecto a tener en cuenta es la validación de este cuestionario cuando se traduce a las diferentes lenguas, así como su adaptación cultural.

Otros exámenes que estudian en profundidad la DE como el estudio de la tumescencia peneana nocturna, un eco-doppler peneano, arteriografía, cavernosografía, efecto de la inyección intracavernosa de prostaglandinas o evaluación psicológica especializada, se reservan para pacientes no respondedores a inhibidores de fosfodiesterasa 5²³⁰. En la mayoría de los pacientes no es necesario realizarlos porque no modifica la estrategia terapéutica¹⁵⁸.

Nosotros no hemos utilizado estos métodos de evaluación tan exhaustiva porque nuestro objetivo era examinar la utilidad de un método de detección de DE aplicable a las consultas de Endocrinología por un endocrinólogo.

La DE del paciente diabético es multifactorial¹²⁸, interviniendo factores vasculares, neurológicos, hormonales y psicológicos, aunque la causa fundamental es orgánica (vascular y neurológica); el papel de las anomalías hormonales es incierto²³¹ y la causa psicógena puede existir pero es menos frecuente en el paciente con DM¹³⁰. En la fisiopatología intervienen varios mecanismos entre los que se incluyen¹⁵⁷: insuficiencia de las arterias cavernosas, disfunción venooclusiva de los cuerpos cavernosos y neuropatía autónoma. Como en otros grupos de pacientes, en los diabéticos también puede aparecer DE relacionada con causas anatómicas (enfermedad de Peyronie, fibrosis, fimosis, balanitis) y las inducidas por fármacos (sobre todo betabloqueantes, tiazidas, antidepresivos)¹³¹. La DE que se describe en nuestro estudio corresponde a DE orgánica; hemos excluido aquellos pacientes con enfermedad psiquiátrica grave (para evitar incluir DE de etiología psicógena) y antecedente de cirugía o radioterapia a nivel pélvico (para evitar incluir DE de origen neurológico). Algunos tratamientos de los FRCV influyen en la función eréctil, por ejemplo antihipertensivos, por lo que hay que tener en cuenta a la hora de pautarlos la presencia de DE. En nuestra serie, la toma de fármacos que pueden provocar DE fue similar en los

pacientes con y sin DE. La cumplimentación de estos tratamientos también va a estar influenciada por la presencia de DE²³², de tal forma que si un fármaco empeora la DE el cumplimiento será menor.

La DE causa un gran impacto en la calidad de vida de los varones con diabetes, como se ha descrito en varios trabajos^{233,234,235}, aunque a menudo, pasa inadvertida clínicamente, a pesar de la facilidad de su diagnóstico y la eficacia de los medios terapéuticos actuales. En nuestro estudio hemos encontrado que los pacientes con DE presentan una peor puntuación en la escala de calidad de vida LISAT 8 (Tabla 14.10), corroborando este hecho descrito en la literatura. En esta misma línea, se ha descrito en diabéticos tipo 2 que presentan DE que la coexistencia de hipogonadismo se asocia con peor calidad de vida, siendo los pacientes con DE grave y testosterona baja los que peor calidad de vida tienen²³⁶. En nuestra serie los pacientes con DE e hipogonadismo obtuvieron la misma puntuación en el cuestionario LISAT 8 que el resto (Tabla 13).

Relación entre DE y factores de riesgo cardiovascular y complicaciones crónicas de la diabetes

En nuestro trabajo, el análisis univariante mostró que los pacientes con DE presentaban más edad, mayor tiempo de evolución de la diabetes, cifras más altas de presión arterial (PAS media, PAS nocturna, porcentaje de PAS elevada, PDP y mayor porcentaje de

pacientes con patrón nocturno de la TA alterado), peor control metabólico (HbA1c y glucemia basal), mayor puntuación en las escalas de riesgo cardiovascular UKPDS y SCORE, más porcentaje de neuropatía, retinopatía y de IMS.

Está bien establecido que los pacientes con DE presentan mayor edad y mayor tiempo de evolución de la diabetes que el grupo sin DE¹²⁸. En nuestra serie también encontramos estas asociaciones (Tabla 14.1).

El MMAS (*Massachusetts Male Aging Study*) puso de manifiesto la asociación entre la DE y los FRCV clásicos¹⁴⁷ que se han confirmado en múltiples estudios posteriores²³⁷. La edad fue el principal factor de riesgo asociado a la DE, ya que la DE aparecía en el 5,1% de los varones menores de 40 años y se incrementaba al 15% de los mayores de 70 años. Tras ajustar por edad, la DE se asoció a CIC, HTA, DM y HDL (correlación inversa).

La relación entre HTA y DE ha quedado patente en varios estudios; la frecuencia de DE en las series de pacientes hipertensos es muy alta; muchos fármacos antihipertensivos producen o empeoran la DE, como las tiazidas y los beta-bloqueantes; y en pacientes con DE se encuentran con mayor frecuencia que en pacientes de su edad sin DE, factores de riesgo cardiovascular, entre ellos la HTA. Kloner *et al.*, reflejan que el 68% de los pacientes con

HTA también padecen DE²³⁸, Giuliano *et al.*,²³⁹ describen una prevalencia de DE en 7.689 pacientes con diabetes, HTA o ambas del 61% en pacientes con HTA, 67% en pacientes con DM y del 78% en pacientes con ambas condiciones. En el ámbito español, Martín-Morales *et al.*,²⁴⁰ describen en una serie de 2.476 pacientes (34,3% hipertensos) un 58% de incremento de riesgo de DE en los pacientes con HTA; y Cuéllar de León *et al.*,²⁴¹ estudian en 512 varones con HTA la presencia de DE mediante IIEF, obteniendo una frecuencia de 46,5%. En nuestro estudio vemos un peor control de la PAS entre los pacientes con DE, siendo la PAD y el tipo de tratamiento recibido similar en ambos grupos. En el estudio de Cuéllar de León *et al.*,²⁴¹ el grado de control de la PA fue similar en los pacientes independientemente de su función eréctil. En nuestra serie observamos que el grupo de pacientes con DE tiene un mayor valor en la PDP y en la PAM, comparado con el grupo sin DE, lo cual indica mayor rigidez arterial en el grupo de pacientes con DE; encontramos datos similares en la literatura, como el trabajo de Corona *et al.*,²⁴² en 1.093 varones con DE en los que la PDP más elevada se relacionó con DE de causa vascular y mayor grado de DE. En nuestra serie describimos que los pacientes con DE presentan con mayor frecuencia un patrón no fisiológico de ascenso de PA nocturna (*riser*); encontramos trabajos similares que describen en pacientes con HTA mayor frecuencia de DE en pacientes con patrón no *dipper* que en *dipper*²⁴³.

Las series de varones con DE describen un aumento de todos los FRCV en pacientes con DE, incluyendo la dislipemia. Giugliano *et al.*,²¹⁷ encuentran que la dislipemia diabética es un factor de riesgo independiente asociado a la DE. Además, existen trabajos que demuestran que la mejoría de las cifras de colesterol mejora asimismo la DE¹⁵⁷. Sin embargo, no todas las series encuentran esta relación; por ejemplo en los trabajos de Wing *et al.*,²⁴⁴ y Lu *et al.*,²¹³ no hay relación entre dislipemia y DE. En nuestra serie, encontramos que los pacientes con DE presentan el mismo porcentaje de dislipemia o tratamiento hipolipemiante que aquellos sin DE.

En nuestro trabajo los pacientes con DE presentaron cifras más altas de glucemia basal y de HbA1c. Algunos estudios muestran relación entre mal control glucémico y DE^{213,215,245}, mientras que otros no encuentran esta asociación²⁴⁶. Romeo *et al.*,²⁴⁵ describen en un grupo de pacientes con DM2 y DE que la puntuación de las primeras 5 preguntas del IIEF fue menor a medida que el valor de HbA1c aumentó; la HbA1c y la neuropatía periférica fueron los factores predictivos independientes de DE. Lu *et al.*, encontraron que la HbA1c era un factor de riesgo independiente de DE en el grupo de menos de 60 años²¹³. Giugliano *et al.*,²¹⁷ encuentran que la HbA1c es un factor de riesgo independiente de DE. En esta misma línea, El-Sakka *et al.*,²⁴⁷ describen una mejoría en la gravedad de la DE cuando mejora el control glucémico.

Los pacientes con obesidad presentan con más frecuencia DE que aquellos con normopeso²⁴⁸. Esposito *et al.*,²⁴⁹ demuestran en pacientes con obesidad grado II que perdían peso con cambios en el estilo de vida, cómo a los 2 años mejoró la DE. Dallal *et al.*,²⁵⁰ asimismo describen mejoría de la función eréctil en pacientes con obesidad mórbida sometidos a bypass gástrico. En nuestro trabajo los pacientes con DE presentaron un IMC similar a aquellos sin DE. La obesidad debe tenerse en cuenta cuando se interprete el valor predictivo del flujo peneano para el desarrollo de ECV, tal y como se describe en el trabajo de Corona *et al.*²⁵¹

Respecto a la relación entre DE y tabaquismo, en pacientes diabéticos el tabaco empeora los síntomas de DE^{252,253}. En nuestro estudio el porcentaje de fumadores fue similar en el grupo con y sin DE.

Los pacientes con DE tienen un incremento de marcadores de inflamación crónica²⁵⁴, incluso los niveles de PCR se correlacionan con la disminución del flujo peneano medido con doppler²⁵⁵. En el ámbito español, se describe que hasta el 74% de los pacientes con DE presentan niveles elevados de PCRu²⁵⁶. Algunos estudios no encuentran relación entre la inflamación crónica y la DE¹⁹⁵, probablemente debido a que el grupo de pacientes estudiados presentan de por sí un grado de inflamación crónica que no empeora por la condición de DE, tal y como se desprende de nuestro estudio.

Nosotros no encontramos relación entre DE y elevación de marcadores de inflamación crónica; este dato además apunta a que la inflamación crónica no sería el único mecanismo implicado en la DE del paciente diabético, sino que intervienen otros mecanismos como la disfunción endotelial²⁵⁷. En esta misma línea, se ha descrito que los marcadores de inflamación crónica y la elevación de sustancias protrombóticas endoteliales están relacionadas con la gravedad de la DE²⁵⁴.

En nuestra serie encontramos que los pacientes con DE presentan mayor puntuación en las escalas de RCV SCORE y UKPDS. Roumeguère *et al.*,²⁵⁸ encuentran que los pacientes con DE tienen un elevado RCV basado en las tablas de Framingham; los 215 varones con DE (media de edad 57,6 años) tuvieron un incremento significativo del RCV del 57% comparado con los 100 varones sin DE (media de edad 59,7 años) que tuvieron un 33% de incremento del RCV. En el trabajo de Hermans *et al.*,²⁵⁹ que incluye 221 varones consecutivos con DM2 y en el que se encuentra que aquellos con DE tienen mayor frecuencia de retinopatía, polineuropatía y nefropatía, no demuestran que éstos tengan diferente RCV medido con la escala UKPDS, a diferencia de lo que observamos en nuestro trabajo. Tampoco los pacientes con/sin DE son diferentes en cuanto a otros FRCV como tabaquismo, HTA, HOMA, colesterol y FG.

Debido a la elevada frecuencia de FRCV en pacientes con DE, se recomienda buscar de forma activa los FRCV en aquellos pacientes con DE²⁰⁵ así como tratarlos de forma agresiva²³⁷.

Las relaciones entre los FRCV y la DE halladas en nuestro estudio deben interpretarse con cautela, debido a que la muestra es reducida, se trata de un estudio transversal en el que no se pueden extraer conclusiones del tipo causa-efecto y además existe la posibilidad de que los tratamientos instaurados para corregir estos FRCV alteren estas relaciones. El punto fuerte de nuestro estudio es la manera pormenorizada de estudiar a los pacientes, a diferencia de otros trabajos que extraen la información clínica de bases de datos de historias médicas de los pacientes. Por otra parte, se trata de un grupo homogéneo de pacientes en cuanto a que no presentan complicaciones macrovasculares conocidas.

La relación entre DE y otras complicaciones crónicas de la diabetes está descrita, tanto macrovasculares¹²⁷ como microvasculares²⁵⁹. Nosotros encontramos que los pacientes con DE presentan con mayor frecuencia que los pacientes sin DE las complicaciones crónicas PND, RD e IMS.

Hermans *et al.*,²⁵⁹ encuentran en 221 varones con DM2 (media de edad 58 años y 10 años de duración de la DM) que aquellos con DE (estudiada mediante IIEF) presentaron prevalencias

mayores de RD, PNP y microalbuminuria; no hallaron diferencias en los grupos en cuanto a CI, RCV medido con UKPDS, HbA1c, hábito tabáquico, HTA, HOMA, FG ni dislipemia. Un trabajo italiano que incluyó a 9.868 varones con DM²⁵³ encontró asociación entre DE y complicaciones macro y microvasculares de la DM como son neuropatía autonómica (OR 5,0), pie diabético (OR 4,0), PND (OR 3,3), EAP (OR 2,8), nefropatía (OR 2,3) y RD (OR 2,2). La DE se asoció a RD²⁶⁰ de forma independiente a la edad, duración de la diabetes, FRCV y complicaciones macrovasculares. Encontramos trabajos que relacionan la nefropatía con la DE en pacientes diabéticos^{214,246}. La neuropatía tanto autonómica como periférica pueden contribuir a la aparición de DE; encontramos trabajos que relacionan la DE con neuropatía autonómica¹³³ y periférica²⁶¹.

La DE se encuentra relacionada tanto a EAP establecida como a ITB bajo asintomático. Polonsky *et al.*, describen mayor prevalencia de EAP en pacientes con DE²⁶², haciendo constar que el mecanismo fisiopatológico de ambos procesos es común. El estudio DIVA¹⁹⁵ describe que los pacientes con DE presentan ECV y signos de vasculopatía subclínica, entre ellos la EAP, con mayor frecuencia que los varones sin DE. Además, se ha descrito asociación entre ITB bajo y gravedad de la DE²⁶³. En nuestro trabajo la frecuencia de EAP fue mayor en los pacientes con DE respecto a los que no tenían DE, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente debido al escaso número de pacientes con EAP.

La disfunción eréctil como marcador de isquemia miocárdica silente

En nuestro trabajo encontramos que los pacientes con DE presentan con mayor frecuencia IMS (18,1 vs 4,1 %) y en los pacientes con ≤ 5 años de evolución de la diabetes, la frecuencia de IMS en pacientes con DE es 14 % vs 0 % ($p=0,020$) en pacientes sin DE, comportándose la DE como un factor independiente de IMS. La relación entre DE y ECV se ha puesto de manifiesto en numerosos trabajos^{156,237}. De hecho, la DE se considera una enfermedad vascular, ya que comparte muchos de los factores de riesgo de la ECV como la edad, HTA, tabaquismo, diabetes, obesidad y síndrome metabólico^{264,265}. La relación entre DE y ECV se ha analizado con diferentes tipos de estudios.

a) Relación entre DE y FRCV: es bien conocido que la DE comparte los mismos FRCV que la ECV²⁶⁶. Estudios prospectivos como el MMAS²⁶⁴ o el Rancho Bernardo²⁶⁵ muestran que aquellos pacientes con FRCV (edad, diabetes, HTA, dislipemia, obesidad, tabaquismo) desarrollan con más frecuencia DE.

b) Estudios que muestran aumento de DE en pacientes con ECV establecida: Montorsi *et al.*, documentaron DE en el 50% de pacientes con IAM. En el 70% de los casos la DE precedió al IAM más de 3 años antes de los síntomas coronarios²⁶⁷. Greenstein *et al.*,¹⁴⁹

encuentra relación entre gravedad de las lesiones coronarias y la presencia de DE. Kloner²⁶⁸ muestra en varones con CIC estable que la frecuencia de DE fue del 75% (25% DE grave) y que la mayoría de ellos no se lo había manifestado al cardiólogo. El trabajo de Blumentals *et al.*,²⁶⁹ sugiere con un estudio retrospectivo de 25.650 pacientes, examinando una amplia base de datos, que la DE duplica el riesgo de IAM. Ponholzer *et al.*,²⁷⁰ publican un 65% de aumento de riesgo de ECV en pacientes con DE.

Los estudios transversales que encontraron relación entre DE y ECV inspiraron el diseño de estudios prospectivos donde se quería demostrar si la DE y la ECV eran dos manifestaciones diferentes de un mismo proceso arterioscleroso.

c) Estudios prospectivos que demuestran que los pacientes con DE desarrollan con más frecuencia ECV: Thompson *et al.*,²⁷¹ siguen a 9.457 varones mayores de 55 años durante 7 años y estudiando la DE con un cuestionario autoadministrado encuentran que los pacientes con DE tienen un 1,45 (1,25-1,69) mayor riesgo de presentar un evento CV que aquellos sin DE. En pacientes jóvenes la DE modifica más la incidencia de ECV a los 10 años que en pacientes mayores, de tal forma que la incidencia (por 1000 pacientes/año) de ECV en pacientes de 40-49 años con DE fue de 48,52 vs 0,94 en varones sin DE y en pacientes mayores de 70 años con DE de 29,63 vs 23,30 en pacientes sin DE. Por tanto, los pacientes jóvenes con DE

son los candidatos ideales para hacer un *screening* de FRCV para tratarlos y así conseguir una reducción de su RCV. No obstante, este trabajo presenta algunas limitaciones como que la DE no se estudió con cuestionarios validados, la elevada incidencia de DE (65% a los 7 años de seguimiento) y se consideró evento CV a un grupo heterogéneo de situaciones clínicas. Banks *et al.*,²⁷² siguieron a 95.037 varones mayores de 45 años durante 2 años y encontró que los pacientes con DE grave (evaluada mediante pregunta única sobre presencia de DE grave) presentaron 1,35 (1,19-1,53) mayor riesgo de desarrollar un evento CV si no tenían antecedentes de ECV y éste aumentaba a 2,37 (1,87-3,01) si tenían antecedentes de ECV. Un subanálisis de los estudios ONTARGET y TRASCENDED (*the ONGoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial / Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease*)²⁷³ encontró en una población de alto RCV que los pacientes con DE (estudiada con IIEF-5) presentaron 1,42 (1,04-1,94) mayor RCV a los 2 años que aquellos sin DE. El trabajo de Inman *et al.*,²⁷⁴ realizado en 1.402 varones de 40-79 años seguidos durante 10 años, muestra, al igual que los anteriores estudios, que la DE (estudiada mediante *Brief Male Sexual Function Inventory*) es un marcador de aumento de incidencia de ECV (aproximadamente un 80%, HR 1,8 IC95% 1,2-2,6). Schouten *et al.*,²⁷⁵ siguieron durante 6,3 años a 1.248 pacientes sin antecedente de ECV y comprobaron que los pacientes con DE (estudiada mediante el

International Continence Society male sex questionnaire) presentaron 2,6 (1,3-5,2) más riesgo de evento CV.

Hay publicados dos trabajos que no encuentran relación entre DE y ECV. Ponholzer *et al.*,²⁷⁶ describen en una población austriaca de 2.506 varones de 20-80 años seguidos durante 6,5 años que los pacientes con DE (estudiada mediante IIEF-5) no presentaron mayor riesgo de ECV (HR 1,2 IC95% 0,92-1,56). Hotaling *et al.*, en la cohorte del estudio VITAL (*Vitamins and Lifestyle*)²⁷⁷ siguieron a 31.296 varones estadounidenses de 50-76 años durante 7,8 años; aquellos con DE (estudiada mediante pregunta única) no tuvieron más tasa de muerte CV (HR 0,93, IC 95% 0,76-1,15). Las posibles causas de estos resultados son la inclusión de un porcentaje importante de sujetos jóvenes con bajo RCV, que la ECV se extrajo de la información procedente de informes de alta hospitalaria y el corto periodo de seguimiento (menos de 10 años).

Aparte de todos estos estudios prospectivos hay 2 meta-análisis que relacionan DE con desarrollo de ECV. Vlachopoulos *et al.*,²⁷⁸ evaluaron 92.757 pacientes incluidos en 14 estudios. Después de un periodo de seguimiento medio de 6,1 años, los pacientes con DE tuvieron un mayor riesgo de ECV (se incrementó un 44%), de IAM (se incrementó un 62%) y de mortalidad por cualquier causa (incremento del 25%), respecto a los pacientes sin DE. Los grupos de pacientes con DE que más aumentaron su RCV, comparado con los

que no presentaban DE, fueron los más jóvenes y los que tenían un RCV intermedio. Es decir, en estos grupos de pacientes, la presencia de DE condicionaba mayor RCV. En nuestra serie, el grupo de pacientes en el que la DE condiciona de forma independiente la presencia de IMS es aquel con menos de 5 años de evolución de la diabetes, considerándose este hecho muy relevante desde el punto de vista clínico. Dong *et al.*,²⁷⁹ evaluaron 36.744 pacientes incluidos de 12 estudios. Los pacientes con DE tuvieron 1,48 mayor riesgo de ECV, 1,46 de enfermedad coronaria, 1,35 de ACV y 1,19 de mortalidad por cualquier causa respecto a los pacientes sin DE. La DE confiere un incremento del RCV probablemente de forma independiente al resto de FRCV.

d) El grado de DE se ha correlacionado con la gravedad de las lesiones coronarias: los pacientes con DE grave presentan más afectación cardiovascular que aquellos sin DE o con DE leve/moderada. Schouten *et al.*,²⁷⁵ comprueba que los pacientes con DE más grave tienen 2,6 veces más riesgo de experimentar coronariopatía que aquellos con DE menos grave, cuyo riesgo se reduce a 1,6. Banks *et al.*,²⁷² también encuentran que el riesgo de ECV aumenta progresivamente acorde a la gravedad de la DE, tanto en el grupo con y sin antecedente de ECV, tras ajustar por otros FRCV. Greenstein *et al.*,¹⁴⁹ documentan que los pacientes con DE más grave presentan lesiones coronarias en la angiografía más graves, comparado con grados más leves de DE. En esta misma línea,

Solomon *et al.*,²⁸⁰ encuentran una relación inversa entre la puntuación obtenida mediante IIEF y el alcance de las lesiones ateroscleróticas calculado mediante la escala *Gensini* tras coronariografía. Montorsi *et al.*,¹⁵⁰ también muestran relación entre grado de DE y gravedad de lesiones coronarias: los pacientes con afectación de un vaso presentaron un 12,5% de DE grave, mientras que los pacientes con afectación de dos vasos tuvieron una frecuencia de DE grave del 31%; asimismo, encontraron una correlación negativa entre el IIEF y el *Gensini*, es decir a menor puntuación en la escala IIEF (DE más grave) mayor puntuación en la escala *Gensini* (mayor cantidad de lesiones aterosclerosas coronarias). En trabajos que estudian las lesiones coronarias con TC multicorte también se ha encontrado la relación entre gravedad de DE y extensión de las lesiones coronarias²⁸¹. También se ha descrito relación entre DE y disminución de la función sistólica del ventrículo izquierdo (FSVI): Baumhäkel & Böhm²⁸² encontraron en 192 pacientes con alto RCV con una frecuencia de DE del 80,6%, relación entre la puntuación obtenida mediante el IIEF y la FSVI, de modo que a mayor grado de DE menor FSVI.

Nuestros datos apuntan que la frecuencia de IMS aumenta a medida que empeora el grado de DE (Figura 19), apareciendo en 2 pacientes sin DE (que corresponde al 4,1% de los pacientes sin DE), en 5 pacientes con DE leve (17,9%), en 5 pacientes con DE moderada (17,9%) y en 9 pacientes con DE grave (18,4%), $p=0,134$. Por otra

parte, a destacar que en nuestra serie encontramos casos de IMS en pacientes con un grado leve de DE, lo que indica que la DE aún en grado leve está relacionada con aumento de ECV.

e) Estudios prospectivos de DE y desarrollo de ECV en pacientes con diabetes: Ma *et al.*,²¹⁸ publican en 2.306 pacientes chinos diabéticos sin ECV (media de edad 54,2 años) un aumento de enfermedad coronaria a los 4 años de seguimiento en pacientes con mayor edad, presencia de complicaciones microvasculares, mayor duración de la diabetes, cifras altas de TA, aumento de LDL, disminución de HDL, más albuminuria y menos FG. La presencia de DE concedía un aumento de riesgo de ECV (RR 1,58, IC 95% 1,08-2,30, $p=0,018$) llegando a la conclusión de que la DE debería ser considerada un factor de riesgo independiente de desarrollo de ECV. Otro trabajo en la misma línea es el publicado por Gazzaruso *et al.*,²¹⁹ en 291 diabéticos con IMS confirmada mediante coronariografía; los pacientes con DE (estudiada con IIEF-5) presentan a los 4 años de media de seguimiento un aumento de morbi-mortalidad CV, comparado con aquellos con función eréctil normal (RR 2,1, IC 95%, 1,6-2,6, $p<0,001$). Un subanálisis del estudio ADVANCE publicado por Batty *et al.*,²⁸³ expone que en 6.304 diabéticos tipo 2 de 55-88 años seguidos durante 5 años, la presencia de DE (estudiada mediante entrevista) aumenta el riesgo de presentar un ECV en 1,19 (1,08-1,32). Un meta-análisis publicado en 2012 sobre DE y ECV en diabetes que incluye los 3 estudios de cohortes anteriormente expuestos y 9

estudios de casos y controles realizados sobre este tema (que reúne 22.586 pacientes), concluye que la DE está asociada con un aumento de ECV en pacientes diabéticos¹⁵². Uno de los estudios de casos-control incluidos es precisamente un trabajo de nuestro grupo sobre esta tesis doctoral publicado en 2011¹⁵³. Otro trabajo de revisión (que incluye los 3 estudios prospectivos) afirma que los pacientes diabéticos que presentan DE tienen 1,4 más riesgo de enfermedad coronaria que aquellos sin DE, siendo además ésta a menudo silente. La DE confiere mayor riesgo de presentar IMS y cuando la DE se añade a los demás FRCV mejora la identificación de pacientes adecuados para el *screening*, llevando a una detección precoz de enfermedad coronaria y mejorando la efectividad terapéutica¹⁵⁴. Una revisión anterior de Gazzaruso en 2011 apuntaba las mismas conclusiones¹⁵⁵.

f) Relación entre IMS y DE: La relación entre la IMS y la DE ha sido menos estudiada, pero cada vez hay más datos en la literatura que apoyan que la DE debería considerarse un marcador de ECV subclínica²⁸⁴, capaz de predecir eventos CV. Por tanto es crucial identificar y tratar a los pacientes con DE asintomáticos para ECV, que la pueden padecer (silente) o desarrollarla en un futuro. El tratamiento precoz de los FRCV asociados se espera que reduzca la aparición de los ECV. En 1999 Pritzker²⁸⁵ revisó las PE, los FRCV y las coronariografías de forma retrospectiva de 50 varones con DE sin antecedente de ECV. La frecuencia de IMS fue del 56%, sugiriendo

que la DE podría ser un marcador de IMS. Min *et al.*,²⁸⁶ describen en 221 hombres con una media de edad de 58,6 años remitidos para realización de SPECT coronario basal y con el ejercicio, una prevalencia de DE del 54.8%. En este grupo había un 27% de diabéticos, un 60% de hipertensos, un 52% de dislipémicos, un 21% de pacientes con antecedente de CIC y un 8% de EAP. La DE se estudió mediante el IIEF. Los pacientes con DE presentaron defectos isquémicos más graves y peor FSVI. Ward *et al.*,²⁸⁷ publican otro trabajo similar pero realizado en 575 pacientes sin antecedentes de enfermedad coronaria donde describe una prevalencia de DE del 46%. Los pacientes con DE presentan mayor frecuencia de enfermedad coronaria y más indicadores de peor pronóstico en el SPECT. Entre los pacientes con DE había un 33,8% de diabéticos, un 63,9% de hipertensos, un 49% de dislipémicos, un 31,8% de fumadores y un 6,5% de pacientes con EAP. Respecto a estudios transversales que estudien la relación entre enfermedad coronaria silente y DE encontramos varias series: Vlachopoulos *et al.*, en una población de varones con DE diagnostican el 19% de IMS (mediante coronariografía)²⁸⁸. Mulhall *et al.*,²⁸⁹ describen en 49 varones con DE documentada con doppler peneano un 20% de IMS mediante ecocardiograma de estrés. Jackson & Padley²⁹⁰ encontraron en el 50% de varones de 39-69 años con DE lesiones coronarias en una angiografía coronaria mediante TC. Chiurlia 2005²⁹¹ compara 70 varones con DE con 73 controles emparejados según edad, raza y RCV; estudia la IMS con TC multicorte y marcadores de inflamación y

daño endotelial como son la PCRu y la ecografía de arteria braquial, respectivamente; los varones con DE presentaron mayor calcificación coronaria, niveles más elevados de PCRu y mayor alteración del flujo de la arteria braquial, pudiendo considerar a la DE como un signo precoz de aterosclerosis coronaria. Gazzaruso *et al.*,²⁹² estudiaron la relación entre DE e IMS en 260 diabéticos (133 con IMS documentada con coronariografía y 127 con PE normal) comparables en edad y tiempo de evolución de la diabetes. La DE se estudió mediante el test IIEF. La frecuencia de DE en los pacientes con IMS fue del 33,8% comparado con el 4,7% de los pacientes sin IMS ($p < 0,001$), siendo la DE la variable más eficiente para predecir IMS (RR 14,8; 95% IC 3,8-56,9%). Los autores concluyen que la DE podría considerarse un marcador para identificar a los pacientes diabéticos a los que se deberían realizar pruebas de detección de IMS. Nosotros hemos encontrado unas cifras de prevalencia de DE más elevadas en los sujetos con y sin IMS que las referidas; el 90,5% de nuestros pacientes con IMS padecían DE mientras que el 9,5% no tenían dificultad en la erección. Estas diferencias podrían deberse a que el trabajo de Gazzaruso no está específicamente diseñado para conocer la prevalencia de DE en un grupo de pacientes diabéticos sin ECV sino que se han comparado dos grupos de pacientes con DM2 sin antecedente de ECV atendiendo a la presencia de IMS; por otra parte, la manera de determinar la IMS fue parecida a nuestro trabajo, usando un protocolo con ECG basal, holter-ECG, PE y ecocardiograma

de estrés, en el que los pacientes con sospecha de IMS se sometieron a coronariografía, que dio el diagnóstico definitivo.

En nuestra serie, los pacientes con DE tuvieron más edad, mayor tiempo de evolución de la diabetes, cifras más altas de presión arterial (PAS media, PAS nocturna, porcentaje de PAS elevada, presión de pulso y mayor porcentaje de pacientes con patrón nocturno de la PA alterado), peor control metabólico (HbA1c y glucosa), mayor puntuación en las escalas de riesgo cardiovascular UKPDS y SCORE, más porcentaje de neuropatía, retinopatía e IMS y menor puntuación en los test de autoestima, siendo el factor independiente para padecer IMS en la regresión logística multivariada, el tiempo de evolución de la diabetes (RR 1,084, IC 95% 1,027-1,114, $p=0,004$). En el subgrupo de pacientes con menos de 5 años de evolución de la diabetes, la DE se comportó como un factor de riesgo de IMS independiente.

La importancia de nuestro trabajo radica en que si bien hay numerosos trabajos que han estudiado la relación entre la ECV y la DE, hay menos estudios que hayan analizado la presencia de IMS en pacientes diabéticos sin ECV establecida y la relación de la misma con la DE.

g) Fisiopatología de la asociación entre DE y ECV: aunque el mecanismo de la erección es un proceso neuro-vascular modulado

por factores hormonales y psicológicos, la integridad endotelial y la vía del NO juegan un papel fundamental en la fisiología de la erección^{293,294}. La alteración de la vasodilatación, mediada por las sustancias liberadas cuando hay daño endotelial, producen aterosclerosis de las arterias peneanas que conduce a una limitación del flujo de sangre en los cuerpos cavernosos, dificultando la erección²⁹⁵. La aterosclerosis afecta a todos los territorios del organismo, pero según la hipótesis del tamaño del vaso, la aparición de los síntomas podría estar relacionada con el calibre del vaso, de tal modo que los vasos más grandes toleran mejor la disfunción endotelial que los vasos más pequeños. Debido a que las arterias peneanas tienen un calibre menor que las coronarias, 1-2 mm vs 3-4 mm, el daño endotelial en las arterias peneanas conlleva a una reducción del flujo mayor en este territorio que en el corazón²⁹⁶; en el pene, la disfunción endotelial es clínicamente evidente más temprano que en otros territorios debido a que la alteración en la relajación vascular mediada por el endotelio es suficiente para causar DE²⁹⁷, sin embargo, otros territorios necesitan mayor afectación para producir síntomas clínicos. Por lo tanto, la DE podría considerarse un marcador temprano de aterosclerosis sistémica, ya que precedería al desarrollo de síntomas a nivel coronario. En esta línea, se ha sugerido que la medición del flujo a nivel peneano podría servir para evaluar el estado cardiovascular actual y predecir el mismo de forma prospectiva²⁹⁸. Si esta hipótesis fuera válida, la DE debería preceder a la CIC y su prevalencia debería ser más alta en estos pacientes. El

estudio COBRA¹⁵⁰ expone que la prevalencia de DE es mayor en los pacientes con CIC (65%) comparado con los pacientes con síndrome coronario agudo, y dentro de estos últimos, aquellos con lesiones multivaso presentan con más frecuencia DE (55% vs 22%). En los pacientes con CIC, la DE estaba presente antes de la afectación coronaria en el 93% de los pacientes, con un intervalo medio de 24 meses.

Sin embargo, hay datos en contra de que la hipótesis del calibre del vaso sea el único factor que explique la relación entre la DE y la ECV. Chang *et al.*,²⁹⁹ observaron el mismo tipo de lesiones coronarias en pacientes con DE y sin DE, ambos con CIC documentada con coronariografía, cuando se hubiera esperado encontrar lesiones más graves en aquellos pacientes con DE. Ponholzer *et al.*,³⁰⁰ encontraron en la autopsia de 31 varones mayores de 45 años lesiones ateroscleróticas en región peneana en el 12,9% mientras que el 87% presentaron lesiones coronarias y el 77% en la iliaca interna. Es decir, que debe haber más procesos implicados en la relación entre DE y CIC, además de la hipótesis del tamaño del vaso como son la disfunción endotelial, la hiperactividad autonómica o alteraciones dinámicas.

Los pacientes con DE tienen un incremento de los marcadores de inflamación crónica (PCRu, IL-6, IL-10, IL-1 β , TNF α , molécula 1 de adhesión intercelular) y pro-trombóticos (factor von Willebrand,

activador tisular del plaminógeno, inhibidor del activador tisular del plaminógeno-1, y fibrinógeno)³⁰¹, tanto en población general como en diabéticos³⁰². Se ha propuesto que este estado pro-inflamatorio y pro-trombótico sería el responsable del aumento del RCV de los pacientes con DE. Este mecanismo podría explicar el hecho de que pacientes sin lesiones coronarias obstructivas puedan tener eventos coronarios (debido a la ruptura de placas ateroscleróticas inestables). Varios trabajos encuentran relación entre marcadores precoces de disfunción endotelial y DE en pacientes sin ECV establecida ni otras manifestaciones de aterosclerosis. Kaiser *et al.*,³⁰³ y Kaya *et al.*,³⁰⁴ miden el flujo de la arteria braquial mediado por vasodilatación (dependiente del endotelio) y mediado por nitroglicerina (endotelio independiente) y encuentran que ambos están reducidos en un grupo de pacientes con DE. Es decir, los pacientes con DE tienen alteraciones precoces en el endotelio que producen DE pero no otras manifestaciones de aterosclerosis. Bocchio *et al.*,³⁰⁵ encontró en pacientes con DE valores más elevados de moléculas de activación endotelial como P-selectina, molécula-1 de adhesión intercelular, molécula-1 de adhesión celular vascular y endotelina-1, siendo el mejor predictor de DE la endotelina-1. Estos pacientes, al igual que los de los anteriores trabajos no presentan ningún signo clínico de aterosclerosis, sin embargo, ya presentan alteraciones bioquímicas a nivel del endotelio que ocasionan DE. Este hecho sugiere que la DE podría usarse como síntoma “centinela” de aterosclerosis. Vlachopoulos *et al.*,³⁰⁶ encuentran en 344 pacientes con DE sin ECV

que la rigidez de la aorta (medida mediante velocidad de la onda de pulso aórtica) se asocia con un aumento del RCV y que esta medida mejora la predicción del RCV cuando se añade al resto de FRCV. En un trabajo anterior el mismo grupo de Vlachopoulos³⁰⁷ encuentra un incremento de los marcadores de inflamación crónica en los pacientes con DE, tanto aquellos que presentan coronariopatía como los que no, sin diferencias entre los niveles de marcadores de inflamación crónica entre los grupos. Es decir, la DE ya es un equivalente a la coronariopatía en términos de activación de la inflamación crónica. En nuestra serie encontramos los mismos resultados, los pacientes con DE presentan el mismo grado de inflamación crónica que aquellos sin DE. También describimos el mismo grado de inflamación entre los pacientes con IMS comparado con los que no la padecen. La posible explicación a este fenómeno es que la DM2 por sí misma se relaciona con un incremento de marcadores de inflamación crónica, que no aumentan más por la presencia de IMS.

h) Implicaciones del diagnóstico de DE en la práctica clínica:

la DE puede considerarse un signo de alarma precoz de la presencia de aterosclerosis, y por lo tanto de ECV sistémica, y debería incluirse como marcador temprano de aterosclerosis subclínica³⁰⁸. En el ámbito español tras los resultados del estudio DIVA¹⁹⁵, se llegó a una conclusión similar, ya que la DE, además de estar asociada con ECV establecida, también se relacionó con signos de ECV asintomática

como son el ITB bajo, la hipertrofia ventricular izquierda y la disfunción renal, siendo la DE un marcador de aterosclerosis por lo que debería considerarse su inclusión en los protocolos de estratificación del riesgo de ECV.

Hemos documentado que la DE es un marcador de ECV silente pero la pregunta debate es si hay suficiente evidencia para justificar en todo pacientes con DM2 que presente DE un estudio para descartar ECV asintomática. Para que se justifique deberíamos demostrar que en estos pacientes un programa de intervención disminuye el RCV. Sabemos que en otras poblaciones (pacientes sin DE) la reducción de los FRCV mejora el RCV, por este motivo hay datos a favor de que esté justificado su realización³⁰⁹. Por otra parte, tal y como indica el III Consenso de Princeton²⁰⁶ es imprescindible conocer la salud cardiovascular en todo aquel paciente con DE antes de indicar cualquier tratamiento para la DE, ya que podría resultar peligroso someter al ejercicio físico del acto sexual a pacientes con cardiopatía inestable y en el caso de detectar la DE en pacientes con ECV establecida, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 están contraindicados con los nitratos, fármacos comúnmente usados en la CI. El III consenso de Princeton sobre el manejo de la DE y la ECV²⁰⁶ considera a los pacientes con DE orgánica sin antecedente de ECV de alto RCV, hasta que no se demuestre lo contrario, por lo que todos necesitan un estudio cardiovascular. La evaluación incluye: 1) historia clínica con edad, FRCV y estilo de vida; 2) exploración física con TA,

circunferencia de cintura, IMC, auscultación cardiaca y carotídea y palpación de pulsos femoral y pedio; 3) duración y gravedad de la DE (mediante IIEF o SHIM); 4) ECG en reposo; 5) glucemia basal; 6) creatinina y microalbuminuria; 7) testosterona total; y 8) colesterol y fracciones y TG. Con estos datos clínicos se estima el RCV con ayuda de las escalas de RCV *Framingham* o SCORE, teniendo en cuenta las limitaciones de estas escalas (comienzan en los 40 años y no tienen en cuenta algunos FRCV importantes como historia familiar de ECV precoz). Los pacientes se dividen en bajo, intermedio y alto RCV. En los pacientes con bajo RCV la actividad sexual no representa un aumento significativo del RCV, por lo que pueden practicarla de forma segura y se pueden beneficiar de tratamiento farmacológico para la DE. Los pacientes con alto RCV son aquellos con angina inestable o refractaria al tratamiento, HTA no controlada, insuficiencia cardiaca clase IV NYHA (*New York Heart Association*), IAM reciente, arritmia de alto riesgo, miocardiopatía hipertrófica obstructiva o enfermedad valvular moderada-grave; estos pacientes deben posponer su actividad sexual hasta que la enfermedad cardiaca se haya estabilizado y deben ser evaluados por un cardiólogo. Los pacientes con riesgo intermedio deben someterse a un test de esfuerzo para clasificarlos como bajo o alto RCV. En estos pacientes se podría estudiar el grosor de la íntima-media carotídea mediante ecografía cervical, determinar el calcio coronario mediante TC y evaluar el ITB, en busca de afectación aterosclerótica en otros territorios. Sugiere asimismo que en pacientes menores de 50 años

con historia familiar de ECV, DE grave, diabetes o múltiples FRCV el primer test a realizar es el TC coronario para determinación del SCORE cálcico.

Schwartz *et al.*, ilustra con dos casos clínicos en una publicación con carácter práctico³¹⁰, el manejo del paciente con diabetes, DE y coronariopatía. Todo paciente con DE debe tener evaluados sus FRCV para conocer su RCV y tratarlo²⁹⁶. El objetivo de conocer la presencia de DE no es solamente tratarla sino pensar que este paciente tiene más RCV que un paciente sin DE, así como determinar sus FRCV asociados y tratarlos de forma óptima para reducir el RCV.

Gazzaruso *et al.*, evalúan si la DE podría mejorar la efectividad de las guías actuales para detectar IMS en varones con DM2³¹¹. Cuando se añade la DE a la lista de FRCV, la DE incrementa la sensibilidad para detectar IMS del 62 al 89% con la misma especificidad (del 60 al 57%). El valor predictivo negativo aumenta de 82 a 94%. La DE reduce el porcentaje de casos de IMS “perdidos” de 37,8 a 10,8%. Este estudio demuestra que la DE mejora la efectividad del *screening* de IMS en varones con DM, por lo que debería añadirse a la lista de FRCV que aparecen en las guías de *screening* actuales. La DE es una determinación relativamente fácil de obtener y debería añadirse a la lista de ítems a evaluar en un varón con DM2. No todos los estudios aportan las mismas conclusiones; Araujo *et al.*,³¹²

analizan en 1.057 hombres de la cohorte del MMAS sin diabetes ni ECV si la consideración de la DE modifica el RCV de los pacientes (mediante un método estadístico novedoso), comprobando a los 11,7 años de media de seguimiento la aparición del mismo. A pesar de que la DE se asoció a la aparición de ECV y al RCV calculado mediante la escala de *Framingham*, la DE no mejoró la predicción del RCV, comparado con el cálculo del mismo de forma tradicional. Este resultado sorprendente puede deberse a las limitaciones del estudio, como la forma de diagnosticar DE (mediante autocuestionario). A pesar de esto, la mayoría de los trabajos apuestan por incluir a la DE en la evaluación del RCV. Miner *et al.*,³¹³ defienden la utilidad de la DE para predecir RCV, aunque su utilidad es máxima en pacientes menores de 60 años y en el grupo de diabéticos. En el estudio ADVANCE²⁸³ la DE es un potente predictor de ECV en el grupo de diabéticos.

Algunos autores proponen a la DE como un “equivalente de RCV”³¹⁴, por lo que en pacientes que presenten DE los objetivos de tratamiento serían como en prevención secundaria y al paciente diabético con DE se le consideraría de muy alto riesgo, con lesión de órgano diana. Los datos derivados de nuestro trabajo consideran la DE un marcador de IMS en pacientes diabéticos con < 5 años de evolución de la diabetes sin antecedentes de ECV.

Frecuencia de factores de riesgo cardiovascular y relación con cardiopatía isquémica silente

La probabilidad de ECV está determinada por la presencia de los FRCV, como son la HTA, dislipemia, obesidad, insulinresistencia, inflamación crónica y tabaquismo. En nuestro trabajo hemos realizado un estudio de los FRCV con el fin de conocer su frecuencia en una población de pacientes diabéticos y su relación con la IMS.

En nuestra serie, el 45,5% de los pacientes refería tener HTA, con una evolución media de 6,8 (5,6) años, pero cuando se estudió la presencia de HTA mediante MAPA, la frecuencia de HTA ascendió al 70,4%, es decir, se detectaron 39 nuevos casos de HTA, siendo el porcentaje de HTA desconocida del 26,2%. La asociación de diabetes y HTA es muy alta. En el ámbito español, el estudio *Cardiotens*²⁵ muestra que el 75% de los pacientes con DM2 presentan HTA. El estudio *Diabcontrol*³¹⁵ arroja la misma cifra de HTA en 5.382 pacientes diabéticos atendidos en primaria, el 74%. En la serie de *Vinagre et al.*,³¹⁶ de 286.791 pacientes, el porcentaje de HTA fue del 77,8%, en concreto el 76,3% de los varones. Estas cifras son similares a las encontradas en nuestra serie.

Con la MAPA obtenemos datos de control tensional y ritmo circadiano. En nuestra serie, de los 70 pacientes hipertensos que recibían tratamiento, más de la mitad, 37 (52,8%) no estaban bien

controlados. Respecto al grado de control de PA en pacientes diabéticos, en la serie de Vinagre *et al.*,³¹⁶ encontramos que la PA no estaba controlada en el 69% en los pacientes. Datos derivados del estudio ENRICA muestran que sólo el 21,9% de los pacientes diabéticos tenían la PA bien controlada³¹⁷.

La MAPA es la mejor técnica para estudiar la PA de un individuo³¹⁸, ya que las lecturas de PA obtenidas durante las actividades diarias de un paciente refleja mejor la verdadera PA que una toma de PA en consulta o varias tomas aisladas en el domicilio del paciente, aunque esta última alternativa es mejor que la toma de PA aislada³¹⁹. Además, ofrece información sobre la variabilidad de la PA, el ritmo circadiano de la misma y el efecto de ciertas actividades o circunstancias sobre la PA. Además, la MAPA correlaciona mejor con los eventos CV que la toma aislada de PA³²⁰. Respecto al estudio del ritmo circadiano de la PA en nuestra serie, los pacientes se clasificaron según el valor *dipper* en: 36,1% *dipper*, 51,0% no *dipper*, 1,4% *dipper* extremo y 11,6% *riser*, es decir, la mayoría (63,9%) de los pacientes no presentaron el patrón fisiológico de descenso de TA nocturna. Encontramos varios trabajos que demuestran que los pacientes con DM2 presentan un ritmo circadiano de la PA alterado con mayor frecuencia que los no diabéticos. Bhardwaj *et al.*,³²¹ comparan 50 diabéticos con 50 no diabéticos con un registro de MAPA durante 7 días, encontrando un patrón no *dipper* en el 84% de los diabéticos comparado con el 16% de los no diabéticos. El registro

de MAPA de la Sociedad Española de HTA³²² aporta datos del ritmo circadiano de 42.947 pacientes, siendo no *dipper* el 41% de los recién diagnosticados de HTA y el 53% de los pacientes hipertensos ya en tratamiento. El patrón no *dipper* se asoció a edad, obesidad, DM2, ECV e insuficiencia renal, por lo que el patrón no *dipper* se considera claramente un marcador de alto RCV. En pacientes diabéticos Nakano *et al.*,³²³ describen asimismo asociación entre patrón no *dipper* e incremento del RCV.

En nuestro trabajo el porcentaje de pacientes hipertensos determinado con MAPA fue similar en el grupo con IMS comparado con el otro grupo (76,2 vs 69,5%, $p=0,531$). El ritmo circadiano de la PA se encontró alterado de igual manera en ambos grupos, siendo el porcentaje de *riser* similar en los pacientes con y sin IMS, alrededor del 11%. Las cifras de PAS y PAD fueron similares, pero encontramos que la PDP fue mayor en los pacientes con IMS (54,5 vs 49 mmHg, $p=0,032$). La PDP aumenta con la edad, de forma paralela al aumento de PAS. Diferentes estudios poblacionales han puesto de manifiesto que una PDP superior a 65 mmHg se asocia a una mayor morbi-mortalidad cardiovascular constituyendo un marcador independiente de RCV^{324,325,326,327}. En esta línea, Cockcroft *et al.*,³²⁸ observan que la PDP predice el RCV en pacientes con diabetes tipo 2, en concreto predice mejor que la PAS el riesgo de EC, mientras que la PAS estima mejor la ECV global y la EAP. Nuestro grupo publicó en un trabajo

preliminar de este estudio, que la PDP era capaz de predecir la IMS de forma independiente³²⁹.

El porcentaje de pacientes con dislipemia (niveles elevados de CT o TG o en tratamiento con estatina o fibrato) en nuestra serie fue del 79,2%. El 44,8% presentó un perfil compatible con dislipemia diabética (hipertrigliceridemia o tratamiento con fibrato). Estas cifras son similares a otras series de diabéticos; como ejemplo se encuentra el estudio BOTNIA³³⁰, realizado en 2.500 pacientes con DM2, donde la frecuencia de hipertrigliceridemia fue del 50% y de pacientes con LDL > 100 mg/dl del 84% de varones. Respecto al grado de control de la dislipemia en nuestra serie, el 65,8% tenía un valor de LDL < 100 mg/dl. Este grado de control es superior al que encontramos en otros trabajos; en la serie de Vinagre *et al.*,³¹⁶ el colesterol LDL fue < 100 mg/dl en el 37,9%, y en el estudio ENRICA sólo el 33,6% alcanzó el objetivo de control de LDL.

Los pacientes con IMS presentaron cifras similares de lípidos que aquellos sin IMS pero el porcentaje de pacientes en tratamiento con estatinas fue mayor en el grupo de IMS (66,7 vs 38,6%, $p=0,016$), por lo que deducimos que la frecuencia de dislipemia en el grupo con IMS es mayor. Está bien establecida la relación entre dislipemia y CI, tanto el colesterol LDL^{33,34} como la hipertrigliceridemia y el descenso de colesterol HDL³³¹. Es de destacar que aparezcan casos de IMS en pacientes en tratamiento con estatinas, cuando éstas se han

mostrado muy eficaces en reducir el riesgo de ECV³³². Esto podría explicarse porque en estos pacientes concurren otros FRCV que pueden ser responsables de la IMS o porque aún con cifras de LDL controladas aparecen ECV que se explican por el llamado riesgo residual³³³.

En el subgrupo de 118 pacientes a los que se determinó el diámetro de las LDL, encontramos que la mitad presentó el patrón de LDL pequeñas y densas, que son las moléculas más aterogénicas. La frecuencia obtenida es similar a la que encontramos en otras series; Suehiro *et al.*,³³⁴ encuentran un porcentaje de LDL con fenotipo B del 10% en controles, comparado con el 48% de los pacientes con DM2. Por otra parte, varios estudios relacionan la presencia de estas moléculas con aumento de ECV³³⁵ y también con ECV silente como el aumento del grosor de la íntima media carotídea³³⁶. En nuestra serie, los pacientes con partículas LDL pequeñas y densas tuvieron la misma frecuencia de IMS (58,3 vs 41,7 %, p=0,542); esto podría deberse a que la serie es corta y al efecto que tienen los fármacos hipolipemiantes (tanto estatinas como fibratos) en cuanto al incremento del diámetro de las moléculas LDL³³².

La mayoría de los pacientes de nuestra serie presenta sobrepeso u obesidad (94,8%), siendo el porcentaje de obesidad del 48,1%. Además, el 68% de los pacientes presenta un perímetro de cintura mayor de 102 cm, indicativo de obesidad central. La mayoría

de los pacientes con diabetes presentan sobrepeso u obesidad, siendo la relación entre diabetes y obesidad muy estrecha³³⁷. En el estudio ENRICA³¹⁷, que incluyó a 661 pacientes con DM (58,3% varones, media de edad de 64,4 años) el porcentaje de obesidad fue del 46,7%. En la serie de Vinagre *et al.*,³¹⁶ el porcentaje de obesidad fue del 54,6%, ambas cifras similares a la descrita en nuestra serie. Los pacientes con IMS presentaron cifras similares de peso, IMC y perímetro de cintura que aquellos sin IMS, aunque está descrita la relación entre obesidad y aumento de RCV³⁹.

Respecto al control glucémico, en nuestra serie el 54,5% presentó HbA1c < 7%. Esta cifra es similar a las publicadas en otras series; en el estudio ENRICA³¹⁷ el 70,9% presentó buen control de la HbA1c; en la serie de Vinagre *et al.*,³¹⁶ el 56,1% presentó una cifra de HbA1c < 7% y el 79,6% una HbA1c < 8%. En cuanto a la RI, el 52,8% de los pacientes que no recibían tratamiento con insulina presentó un HOMA elevado. Los pacientes con IMS presentaron el mismo grado de RI y tendencia a peor control glucémico (HbA1c 7,8 vs 6,6%, p=0,064). Hay datos en la literatura que relacionan el mal control glucémico con la IMS¹⁸⁸, aunque también encontramos trabajos que no hallan esta relación¹⁸⁷; probablemente esto sea debido a que la HbA1c en un momento determinado de la vida de un paciente con diabetes puede reflejar su estado habitual o por el contrario tratarse de una determinación en condiciones no habituales del paciente que no reflejan su verdadero control glucémico. En nuestro trabajo

realizamos una determinación basal de HbA1c. Una forma más precisa de establecer el control glucémico de un paciente sería con varias determinaciones de HbA1c a lo largo del tiempo. La IR se relaciona con aumento de RCV ya que empeora la disfunción endotelial³³⁸, pero en nuestro estudio no encontramos relación entre IR e IMS probablemente porque todos los pacientes son diabéticos con IR en mayor o menor grado.

Respecto al hábito tabáquico, en nuestra serie el 32,5% era fumador activo y el 46,1% exfumador. En la serie de Vinagre *et al.*,³¹⁶ el porcentaje de hombres fumadores fue del 24% y de exfumadores del 30,9%. En nuestro trabajo no hubo diferencias en el porcentaje de pacientes fumadores entre los grupos con/sin IMS, aunque está documentado que los fumadores tienen más CI⁴⁰.

El 74,3% de los pacientes de nuestro estudio presentaron cifras de PCR compatibles con inflamación crónica (PCRu >1 mg/l). No hubo diferencias en ningún marcador de inflamación crónica (PCRu, IL-6, TNF α , homocisteína) en los pacientes con IMS comparados con aquellos sin lesiones coronarias. Aunque está bien establecida la relación entre RCV e inflamación crónica⁴⁵, no encontrar diferencias podría deberse a que los pacientes diabéticos de por sí tienen un RCV muy elevado, lo cual queda patente por la elevada frecuencia de marcadores de inflamación crónica elevados de esta población, en los que la presencia de IMS no incrementa más estos valores.

Escalas de riesgo cardiovascular para predecir isquemia miocárdica silenciosa

El RCV ofrecido con la escala SCORE fue menor que el determinado con la UKPDS. Según SCORE, el 54,7% presenta un RCV entre el 1-2%, mientras que la UKPDS determina que el 41,3% tiene un RCV > 20%. Hay que recordar que estas escalas no estiman exactamente lo mismo; el riesgo calculado con SCORE es cardiovascular fatal a 10 años, considerando alto RCV el 5%, que equivale al 20% de riesgo coronario total; mientras que la escala UKPDS estima cuatro cifras de RCV, coronario y ACV (fatal y no fatal) a 10 años. El RCV calculado con cada escala es aplicable a la población para la que ha sido creada; el SCORE para población general en prevención primaria y la UKPDS para paciente con DM2. La escala UKPDS incorpora la glucemia, PAS, CT, HDL, edad, género, grupo étnico, hábito tabáquico y tiempo de evolución de la diabetes. Es aplicable en la práctica clínica habitual porque es rápido de obtener utilizando una web de acceso gratuito¹⁸⁰, por lo que es accesible para todo profesional que la quiera utilizar. La escala SCORE no es específica de diabéticos y en esta población infraestima el RCV.

Aunque las escalas de RCV pueden resultar imprecisas a la hora de determinar el RCV de un sujeto, especialmente en el paciente con diabetes, podrían resultar útiles en determinadas

situaciones. Las limitaciones de las tablas son: 1) su aplicación a poblaciones diferentes de la población de origen que se utilizó para crearlas; 2) sólo un número determinado de factores de riesgo para calcular el riesgo; y 3) las tablas pueden cuantificar bien el riesgo a escala poblacional, pero no corresponderse correctamente con el riesgo real de una persona concreta.

Nosotros creemos que la tabla ideal debería tener las siguientes consideraciones: 1) fácil de aplicar; 2) basada en la población española; 3) que valore el riesgo cardiovascular y no sólo el coronario; 4) que utilice el máximo número de variables de interés clínico y fáciles de medir, sin que ello suponga una complicación excesiva que fuera en contra del primer punto; y 5) que tenga en cuenta la diabetes no como variable dicotómica, sino teniendo en consideración las características de la enfermedad. El Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC) acepta el SCORE como método de referencia de cuantificación de RCV, ya que es la que cumple con la mayoría de las características mencionadas. Como aproximación para sujetos diabéticos, se recomienda multiplicar el riesgo obtenido por las tablas por 2 en el caso de los varones y por 4 en el caso de las mujeres.

Al aplicar una escala de cálculo de riesgo coronario basada en la población general a un grupo de pacientes con DM2 sin ECV previa se observan resultados diferentes de los obtenidos mediante una

escala específica para la DM2, ya que estas escalas obvian el diagnóstico de diabetes. El trabajo de Haffner *et al.*, cambió la actitud hacia el paciente diabético en cuanto a prevención de ECV, al considerar a todo paciente diabético como si ya hubiera tenido un ECV⁹⁵. Actualmente sabemos que no todos los pacientes diabéticos tienen el mismo RCV y que el enfoque de cada uno debe ser individualizado. En este contexto, escalas de RCV diseñadas para pacientes diabéticos teniendo en cuenta las características de su enfermedad en cuanto a tiempo de evolución, control metabólico, complicaciones crónicas asociadas y FRCV concomitantes, podría ser útil, tal y como se desprende de nuestro estudio. Los pacientes con IMS presentaron mayor RCV calculado con cualquiera de las escalas, que el grupo sin lesiones coronarias. Así, la media de la puntuación SCORE fue de 2,5 en el grupo con IMS vs 1,0 % en el grupo sin IMS ($p=0,024$). Las medias de riesgo de EC no fatal y fatal calculadas con UKPDS en los pacientes con/sin IMS fueron 24,8 vs 16,8 % ($p=0,093$) y 18,7 vs 8,3 % ($p=0,081$), respectivamente. Las medias de riesgo de ACV no fatal y fatal según UKPDS fueron 9,0 vs 6,0 % ($p=0,031$) y 1,3 vs 0,8 % ($p=0,018$), respectivamente. En el análisis multivariante LASSO el RCV de EC no fatal calculado con UKPDS destaca como una de las variables asociadas con IMS. Encontramos muchos datos en la literatura respecto a aumento de ECV asintomática a medida que aumenta el número de FRCV, así como la puntuación en las escalas de RCV¹⁸⁹.

Complicaciones crónicas de la diabetes y su relación con isquemia miocárdica silente

En el caso de los pacientes con DM, la presencia de ECV está también condicionada, además de la concomitancia de otros FRCV, por el tiempo de evolución de la diabetes, el control metabólico y las complicaciones crónicas de la DM. En nuestra serie encontramos en cuanto a las complicaciones microvasculares, una frecuencia de ND del 40,9% (33,1% microalbuminuria, 7,8% macroalbuminuria), de RD del 20,8% (13,0% RDNP, 7,8% RDP), y de PND del 15,5%. Respecto a las complicaciones macrovasculares, la frecuencia de EAP fue del 5,2% (3,9% leve, 1,3% moderada) y de ITB calcificado del 7,8%.

La frecuencia de complicaciones crónicas en los pacientes diabéticos está muy relacionada con el tiempo de evolución de la diabetes y su control metabólico^{71,72}, por lo que en la comparación de la frecuencia de las mismas con otras series hemos de tener en cuenta estos factores.

Encontramos una prevalencia de complicaciones crónicas mayor en el grupo de pacientes con IMS, comparado con los que no la presentan, en concreto, mayor porcentaje de RD, disfunción renal (expresado mediante FG), EAP y DE.

Hallamos varios trabajos que relacionan la RD con la IMS. La RD se comporta como la DE, siendo un marcador de daño endotelial, por lo que traduce afectación coronaria³³⁹. Janand-Delenne *et al.*,¹⁸⁷ encuentra que los pacientes con IMS presentan mayor frecuencia de RD. Hernández *et al.*,¹¹⁶ expone que la probabilidad de presentar IMS en pacientes con DM2 sin ECV con RD se multiplica por 11,7 comparado con pacientes diabéticos sin RD. En este trabajo los factores independientes de IMS fueron el género masculino y la RD. Debido a estos resultados, los autores proponen el *screening* de IMS a los pacientes con RD. Por otra parte, conocer si los pacientes con RD presentan IMS podría tener implicaciones terapéuticas, en cuanto al uso de anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) intravítreo en la RDP³⁴⁰; este fármaco podría alcanzar la circulación sistémica y comprometer el desarrollo de vasos colaterales a nivel cardiaco, así como el remodelado miocárdico, aumentando la susceptibilidad de los pacientes con IMS al desarrollo de isquemia manifiesta al bloquear el VEGF³⁴¹. Los autores comentan que a los pacientes con RDP que se sometan a un tratamiento con este fármaco se les debería descartar afectación cardiaca.

El porcentaje de ND de nuestra serie es del 40,9%. Como en el resto de complicaciones crónicas de la DM, el porcentaje de ND depende del tiempo de evolución de la DM y de su grado de control, así como de los FRCV asociados, por lo que la frecuencia de ND en las series de diabéticos varía dependiendo de estos factores. El estudio

ENRICA, en el que se incluyó a 661 pacientes con DM (58,3% varones, media de edad de 64,4 años) donde la mitad tenía menos de 5 años de evolución de la DM y el 17,1% más de 15 años, el porcentaje de ND fue del 23,6%. En nuestra serie, los pacientes con IMS presentaron menor FG que aquellos sin IMS (Tabla 16.9). Es conocida la relación entre insuficiencia renal crónica y ECV³⁴²: la ECV es la causa principal de muerte en pacientes con insuficiencia renal crónica y por otra parte, la presencia de insuficiencia renal crónica aumenta el riesgo de muerte por ECV, independientemente de los FRCV asociados. Cuando el FG empieza a declinar la probabilidad de complicaciones cardiovasculares se incrementa exponencialmente y en la fase de insuficiencia renal grado V la morbimortalidad cardiovascular es muy alta. La ECV es muy precoz y está presente en las fases iniciales de insuficiencia renal, tal y como sugiere nuestro estudio.

La frecuencia de EAP en nuestra serie fue del 5,2%. La frecuencia de EAP en las series de DM2 es muy variable, oscilando entre el 9-26% según las características de los pacientes. Kallio *et al.*,³⁴³ encuentran en 130 pacientes con DM2 una prevalencia de EAP del 16%, y en el grupo sin EAP que siguen durante una media de 11 años, la incidencia de EAP fue del 24%. En nuestro país se comprobó que en una población diabética cercana a 500 pacientes, el 25% tenía antecedente de EAP y en el 12% se evidenció un ITB alterado sin tener antecedentes clínicos de enfermedad arterial¹¹¹. En otro

estudio realizado en 923 pacientes diabéticos sin evidencia clínica de enfermedad coronaria, cerebrovascular o EAP (52% hombres, rango de edad 50-85 años) se describe una frecuencia de EAP del 26,2%³⁴⁴. El estudio DIVA¹⁹⁵ detectó un 18% de pacientes con ITB menor de 0,9 y un 13% con antecedente de EAP. Esta prevalencia es elevada debido a que la muestra de pacientes provenía de diabéticos de consulta especializada de endocrinología y cardiología. La prevalencia más baja en nuestro estudio podría explicarse por el menor tiempo de evolución de la diabetes y la exclusión de pacientes con antecedentes de ECV establecida.

Por otra parte, la interpretación de los pacientes con ITB > 1,3 es controvertida. Un ITB > 1,3 es patológico, considerándose un indicador de calcificación de la capa media arterial, lo que origina una falsa elevación de la presión en las arterias del tobillo, ya que la capa media arterial está endurecida y no se puede comprimir a la presión. Se desconoce cuál es la significación clínica de un ITB elevado, su relación con el desarrollo de la EAP y su implicación en la valoración vascular periférica, por lo que no existe un criterio uniforme respecto a su valor. La prevalencia de ITB > 1,3 es elevada, oscilando entre un 12% en no diabéticos³⁴⁵ y un 18% en DM³⁴⁶. Debido a la mayor frecuencia de ITB > 1,3 en pacientes con DM, se ha cuestionado la validez y la utilidad del ITB para valorar el estado vascular a nivel periférico en diabéticos, pues aunque se ha correlacionado positivamente con marcadores ateroscleróticos como el

engrosamiento de la capa íntima-media carotídea y la presencia de placas carotídeas, se ha observado una baja sensibilidad como herramienta de cribado de aterosclerosis subclínica; hay estudios en los que se describe que el ITB no ha sido capaz de detectar aterosclerosis asintomática en DM debido a la coexistencia de calcificaciones arteriales (que elevan el valor de ITB)³⁴⁶. Aún así, la presencia de calcificación arterial (diagnosticada radiológicamente) se ha comportado como un marcador de mal pronóstico cardiovascular, asociándose a una mayor mortalidad^{344,347}. En esta línea, Resnick *et al.*,³⁴⁸ evidencian que un ITB>1,4 predice de forma independiente la mortalidad, de igual forma que el ITB < 0,9. Para un adecuado diagnóstico de los pacientes con ITB > 1,3 se recomienda realizar otro tipo de exploraciones con mayor sensibilidad como el índice dedo-brazo, medición de presiones segmentarias, de presiones digitales, pruebas de esfuerzo o claudicometrías, análisis de las curvas de velocidad, pletismografía, capilaroscopia, eco-doppler o arteriografía por sustracción digital; otras técnicas de imagen como la angio-TC o angio-RM periféricas no poseen aún la calidad y fiabilidad suficiente.

Es conocida la relación entre EAP y ECV³⁴⁹ y concretamente con IMS^{186,350}, y en nuestro estudio se corrobora esta asociación, presentando EAP el 19% de los pacientes con IMS comparado con el 3% de los pacientes sin IMS (p=0,002). Además, en el análisis

multivariante LASSO el ITB destaca como una de las variables asociadas con IMS.

Relación entre disfunción eréctil e hipogonadismo

La relación entre DM2 e hipogonadismo está bien establecida. Diversos estudios encuentran una prevalencia de hipogonadismo mayor en diabéticos que en no diabéticos³⁵¹. Encontramos datos de prevalencia entre el 20⁶⁵ y el 51%⁵⁵ dependiendo del punto de corte establecido para la testosterona y la fracción de testosterona usada. Corona *et al.*,⁵⁴ encuentran una prevalencia de hipogonadismo en diabéticos menores de 60 años del 24,5% comparado con el 12,5% en población sin diabetes. En población española, Corrales *et al.*,³⁵² publican en 50 pacientes con diabetes una prevalencia del 20% usando TT y del 54,5% usando TL. Nuestro grupo publicó en 2010 un trabajo en 192 varones con DM2 hallando una frecuencia de hipogonadismo del 23% usando TT y del 21,8% usando TL³⁵³. En nuestro estudio hemos encontrado una frecuencia de hipogonadismo del 38,6% si consideramos niveles bajos de TT y/o TL. El 26,8% presentaron TT baja y el 31,4% TL baja.

Esta prevalencia tan elevada obliga en todo paciente diabético tipo 2 a descartar la presencia de hipogonadismo, máxime cuando presenta además DE.

Aunque el componente vascular es el más importante en la fisiopatología de la DE, es necesario evaluar las hormonas sexuales en los pacientes diabéticos, debido a que la prevalencia de hipogonadismo es mayor que en población general de la misma edad¹³⁶ y que un estado de hipogonadismo podría empeorar los síntomas relacionados con la DE en estos pacientes. Por otra parte, se ha descrito una correlación inversa entre las cifras de testosterona y los FRCV como la obesidad, la HTA, la dislipemia y la glucosa plasmática, así como una asociación entre hipogonadismo y enfermedad cardiovascular: en el trabajo de Dandona³⁵⁴ los pacientes con hipogonadismo tienen incrementado en 2-3 veces el riesgo de ECV y mortalidad global. Varios trabajos documentan la relación entre niveles bajos de testosterona y aumento de ECV y mortalidad (tanto global como cardiovascular)^{355,356}.

Nuestros datos apuntan a que el hipogonadismo es de tipo hipogonadotropo (cifras de LH inapropiadamente normales con testosterona baja), como en todos los trabajos publicados⁶⁵. Dandona *et al.*,³⁵⁴ encuentran en varones con DM2 un 25% de hipogonadismo hipogonadotropo y un 4% con hipogonadismo hipergonadotropo. La fisiopatología de los niveles bajos de testosterona en el hipogonadismo de inicio tardío no está bien definida pero parece ser que es el resultado de la combinación de una respuesta testicular reducida a la LH así como una reducción de la secreción de LH a nivel hipofisario³⁵⁷.

No está clara la importancia etiológica del eje hipotalámico-hipofisario-testicular en la DE. Los andrógenos influyen en el crecimiento y el desarrollo del aparato reproductor masculino y en los caracteres sexuales secundarios. Sus efectos sobre la libido y la conducta sexual están demostrados, mientras que su influencia en la fisiología eréctil normal se conoce peor. En pacientes hipogonádicos está preservada la erección en respuesta a un estímulo visual, sugiriendo que los andrógenos son beneficiosos pero no esenciales para la erección³⁵⁸. Se han demostrado receptores androgénicos en el núcleo parasimpático del sacro y en las neuronas del hipotálamo y el sistema límbico, lo que apunta a una posible regulación hormonal de estos centros implicados en la erección. Sin embargo, los mecanismos neurovasculares de la erección son funcionales aún con cifras reducidas de andrógenos, ya que se ha constatado que pacientes con una concentración de testosterona reducida pueden tener erecciones de calidad en respuesta a la estimulación visual. Un metanálisis sobre los efectos de la testosterona sobre la función sexual concluyó que los niveles de testosterona influyen en el deseo sexual, la motivación, la satisfacción y la función eréctil³⁵⁹. Se sugiere, por experimentos en animales, que los andrógenos son necesarios para mantener la integridad de las estructuras anatómicas del tejido eréctil y que también participan en los mecanismos bioquímicos de la erección³⁶⁰. Por otra parte, se ha comprobado que el tratamiento del hipogonadismo en pacientes con DE pueden mejorar la DE: Arver *et*

al.,¹³⁶ objetivan en varones con hipogonadismo que presentan una actividad eréctil nocturna reducida que el tratamiento con testosterona mejora esta actividad. Jones *et al.*,³⁶¹ observan una mejoría en la puntuación del IIEF-5 en aquellos pacientes diabéticos o con síndrome metabólico con DE e hipogonadismo que reciben tratamiento hormonal sustitutivo. También se ha descrito que el tratamiento con testosterona en pacientes seleccionados mejora el deseo sexual y la respuesta a los inhibidores de la fosfodiesterasa 5³⁶². Sin embargo se necesitan estudios a largo plazo sobre efecto del tratamiento hormonal sustitutivo sobre la función eréctil²³⁵.

Los pacientes con hipogonadismo son asintomáticos para “disfunción sexual” hasta que se les pregunta específicamente sobre este tema; es decir, los pacientes no manifiestan síntomas de hipogonadismo pero cuando completan el cuestionario ADAM (*Androgen Deficiency in Ageing Male*) se desenmascaran los síntomas y más aún cuando el paciente recibe tratamiento para el hipogonadismo; cuando vuelven a presentar cifras normales de testosterona y desaparece el hipogonadismo, reconocen los síntomas de hipogonadismo que previamente padecían. Kapoor *et al.*,⁵⁵ encuentran los siguientes síntomas en pacientes diabéticos tipo 2 con T baja: 64% disminución de la libido, 74% DE y 63% astenia. Sin embargo, encontraron una frecuencia similar de estos síntomas en una población de diabéticos con niveles de testosterona normal: 48% disminución de la libido, 65% DE y 57% astenia. Este trabajo concluye

que en esta población el cuestionario ADAM se debería realizar sólo en aquellos pacientes con hipogonadismo bioquímico, estableciendo el diagnóstico de hipogonadismo cuando existen niveles bajos de testosterona y síntomas compatibles.

En nuestro estudio, la presencia de hipogonadismo es similar en los pacientes con y sin DE, del 37,5% vs 40,8% ($p=0,694$), respectivamente (Tabla 13). Aunque el hipogonadismo es una de las causas de DE, en pacientes diabéticos la etiología más frecuente de DE es la vascular, siendo el déficit de testosterona mucho menos frecuente³⁶³. Encontramos datos concordantes en la literatura: Corona *et al.*,⁵⁴ describe en una muestra de 1.246 pacientes con DE que en el grupo de diabéticos, la frecuencia y gravedad de la DE es similar en los pacientes con/sin hipogonadismo. Biswas *et al.*,³⁶⁴ describe una baja correlación entre los niveles de testosterona y los síntomas de hipogonadismo y DE, siendo la correlación mayor entre testosterona y edad y adiposidad central. No obstante, la DE puede ser uno de los síntomas del síndrome de hipogonadismo y algunos autores encuentran relación entre DE e hipogonadismo. Kapoor *et al.*,³⁶⁵ objetivan que ambas entidades pueden coexistir en el 54% de varones con DM2 y que la gravedad de la DE se correlaciona con cifras bajas de testosterona. Hackett *et al.*,¹²⁴ también asocian hipogonadismo con DE, encontrando en una población de 488 pacientes con DM2 en el ámbito de atención primaria, donde la frecuencia de DE fue del 77%, que la DE se asoció a niveles bajos de

TT y TL. En el ámbito español, Martínez-Jabaloyas *et al.*,³⁶⁶ encuentran que los niveles de TL están en relación con la calidad y la frecuencia de las erecciones nocturnas y a medida que la DE es más grave, es más probable que la TL esté por debajo del límite de la normalidad. Por todos estos datos, existe controversia en la literatura respecto a la relación entre hipogonadismo y DE en pacientes diabéticos.

Limitaciones, fortalezas y líneas de investigación futuras

Respecto a las limitaciones del estudio, la principal es el número de pacientes con IMS. Aunque hemos encontrado el mismo porcentaje de esta complicación que el publicado en la literatura, el número de pacientes absoluto para realizar las comparaciones entre los grupos con y sin esta afección, no ha sido similar, lo cual dificulta los análisis estadísticos.

Por otra parte, las relaciones entre los FRCV y complicaciones de la DM y la IMS halladas en nuestro estudio deben interpretarse con cautela, debido a que la muestra es reducida, se trata de un estudio transversal en el que no se pueden extraer conclusiones del tipo causa-efecto y además existe la posibilidad de que los tratamientos instaurados para corregir los FRCV alteren estas relaciones.

A destacar de nuestro estudio es la manera pormenorizada de estudiar a los pacientes, a diferencia de otros trabajos que extraen la información clínica de bases de datos de historias médicas de los pacientes. Por otra parte, se trata de un grupo homogéneo de pacientes en cuanto a que no presentan complicaciones macrovasculares conocidas.

Otro punto fuerte es la relevancia clínica que posee el tema de la presente tesis doctoral, ya que la ECV en el paciente diabético constituye la mayor causa de morbi-mortalidad en estos pacientes y la DM2 es una enfermedad de alta prevalencia y en aumento. Por otra parte, hemos comprobado que existe escasa literatura sobre la relación entre DE e IMS específicamente en pacientes sin ninguna manifestación de ECV y una falta de consenso sobre el *screening* de IMS en estos pacientes.

Entre las líneas de investigación que abre este trabajo se encuentran:

- Seguir a esta cohorte de pacientes durante 10 años y recoger los eventos cardiovasculares, para establecer relaciones causa-efecto entre los FRCV o complicaciones de la diabetes (entre ellas la DE) y ECV.
- Realizar un estudio de intervención en esta cohorte de pacientes, considerando la DE como lesión de órgano diana (grupo de muy

alto riesgo) con objetivos de control de FRCV más estricto que aquellos sin DE (grupo de alto RCV). Se analizan los eventos CV a 5-10 años.

- Realizar un estudio de intervención en esta cohorte de pacientes, considerando la IMS como lesión de órgano diana (grupo de muy alto riesgo) con objetivos de control de FRCV más estricto que aquellos sin IMS (grupo de alto RCV). Se analizan los eventos cardiovasculares a 5-10 años.
- Investigar la presencia de DE en un grupo de pacientes con DM2 y buscar IMS en la mitad de ellos. El grupo en el que no se investiga IMS se trata de forma *standard* y en el que se busca IMS, el tratamiento se ajusta según el resultado de la búsqueda. Se analizan los eventos cardiovasculares a 5-10 años.
- Determinar la sensibilidad y especificidad del IIEF como método de evaluación de DE en pacientes con DM2, comparando el IIEF con una evaluación completa por especialista.

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de isquemia miocárdica silente en varones con diabetes mellitus tipo 2 sin antecedente de enfermedad cardiovascular es del 13,6%.
2. La frecuencia de disfunción eréctil es del 68,2%, siendo en la mayoría casos grave.
3. Los pacientes con disfunción eréctil tienen más frecuencia de isquemia miocárdica silente, 18,1 vs 4,1%. En pacientes con menos de 5 años de evolución de la diabetes la disfunción eréctil es un factor de riesgo independiente para predecir isquemia miocárdica silente.
4. La frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular son: hipertensión arterial 70,4%, dislipemia 79,2%, obesidad 48,1%, resistencia a la insulina 52,8%, tabaquismo 32,5%, inflamación crónica 74,3%, SCORE>5% 26,7% y riesgo coronario no fatal según UKPDS>20% 41,3%. Encontramos asociación de entre isquemia miocárdica silente con presión diferencial de pulso más elevada y mayor edad.
5. Las escalas de riesgo cardiovascular son útiles para predecir isquemia miocárdica silente, ya que a mayor puntuación en las escalas UKPDS y SCORE, mayor frecuencia de isquemia miocárdica silente.
6. La frecuencia de complicaciones crónicas es: retinopatía 20,8%, nefropatía 40,9%, neuropatía periférica 15,5% y

enfermedad arterial periférica 5,2%. Los pacientes con isquemia miocárdica silente presentan mayor tiempo de evolución de la diabetes, más porcentaje de retinopatía, de enfermedad arterial periférica y disminución del filtrado glomerular. El tiempo de evolución de la diabetes es el factor independiente asociado a la isquemia miocárdica silente, de tal forma que el riesgo de presentar isquemia miocárdica silente es 5,5 veces más por cada 10 años de evolución de la diabetes.

7. La disfunción eréctil no se relacionó con la presencia de hipogonadismo, apoyando la causa vascular y/o neurógena como mecanismos etiopatogénicos subyacentes.

Conclusión final: uno de cada 7 varones con diabetes mellitus tipo 2 sin sospecha clínica de isquemia miocárdica la presenta y 2 de cada 3 tiene disfunción eréctil. El principal factor asociado a isquemia miocárdica silente es el tiempo de evolución de la diabetes. En pacientes con menos de 5 años de evolución de la diabetes la disfunción eréctil es un factor de riesgo independiente predictor de isquemia miocárdica silente.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20(7):1183-97.
- ² American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(S1):S14-S80.
- ³ American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S5-S10.
- ⁴ Zimmer P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-7.
- ⁵ Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003;290(14):1884-90.
- ⁶ Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011;378:31-40.
- ⁷ Goday Arno A, Flores Le Roux J. Epidemiología de la diabetes mellitus. En: Tébar Massó FJ, Escobar Jimenez F, editores. *La diabetes mellitus en la práctica clínica*. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2009. p. 11-18.
- ⁸ Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55(1):88-93.
- ⁹ Catalá Bauset M, Girbés Borrás J, Catalá Pascual MJ, Lluch Verdú I, Dolz Domingo A, Pedro Font T, et al. Epidemiología de la diabetes y otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la Comunitat Valenciana. En: *Estudio Valencia: investigación de la prevalencia de diabetes mellitus y síndrome metabólico*. Ed. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat; 2010. p. 95-140.
- ¹⁰ Hernández-Mijares A, Solá-Izquierdo E, Ballester-Mechó F, Marí-Herrero MT, Gilabert-Molés JV, Gimeno-Clemente N, et al. Obesity and overweight prevalences in rural and urban populations in East Spain and its association with undiagnosed hypertension and diabetes mellitus: a cross-sectional population-based survey. *BMC Res Notes* 2009;2:151.
- ¹¹ Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(5):528-35.

- ¹² Cabezas-Cerrato J. Etiopatogenia de la diabetes tipo 2. En: Gomis R, Rovira A, Feliu JE, Oyarzábal M, editores. Tratado SED de Diabetes Mellitus. Bases moleculares, clínicas y tratamiento. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2007. p. 37-45.
- ¹³ Lima Martínez MM, Betancourt L, Bermúdez A. Glucagón: ¿un simple espectador o un jugador clave en la fisiopatología de la diabetes? *Av Diabetol* 2011;27(5): 160-7.
- ¹⁴ Doria A. Genética de la diabetes tipo 2. En: Kahn CR et al, editors. *Joslin's Diabetes Mellitus, 14th edition (edición española)*. Madrid: Adis International Ediciones Médicas SA; 2006. p. 371-97.
- ¹⁵ Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345(11):790-7.
- ¹⁶ Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481-6.
- ¹⁷ Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Krolewski AS, et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 1991;28:774-8.
- ¹⁸ Warram JH, Krolewski AS. Epidemiología de la diabetes mellitus. En: Kahn CR et al, editors. *Joslin's Diabetes Mellitus, 14th edition (edición española)*. Madrid: Adis International Ediciones Médicas SA; 2006. p. 341-54.
- ¹⁹ Bi Y, Wang T, Xu M, Xu Y, Li M, Lu J, et al. Advanced research on risk factors of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28 Suppl2:32-9.
- ²⁰ Faingold MC. Factores epigenéticos en mujeres embarazadas con diabetes. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2014;51:151-9.
- ²¹ Gicquel C, El-Osta A, Le Bouc Y. Epigenetic regulation and fetal programming. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22(1):1-16.
- ²² Merino Torres JF. Lo que el cardiólogo debe conocer sobre antidiabéticos orales e insulinas. *Rev Esp Cardiol* 2007;7:49H-57H.
- ²³ Zorzano Olarte A. Efectos de la insulina *in vivo*: acciones en el metabolismo de la glucosa. En: Gomis R, Rovira A, Feliu JE, Oyarzábal M, editores. Tratado SED de

Diabetes Mellitus. Bases moleculares, clínicas y tratamiento. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2007. p. 181-92.

²⁴ DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 2004;88:787-835.

²⁵ González Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, García Acuña JM, González Maqueda I, Vicente Lozano J. Impacto de la diabetes en las enfermedades cardíacas en España. Estudio Cardiotens 1999. *Med Clin (Barc)* 2001;116:686-91.

²⁶ Palma Gámiz JL. La diabetes mellitus entendida como una enfermedad cardiovascular de origen metabólico. *Rev Esp Cardiol Supl* 2007;7:12H-19H.

²⁷ Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.

²⁸ Guidelines Subcommittee 1999. World Health Organization/International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.

²⁹ Carmena R. Riesgo elevado de disfunción lipoproteica en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Esp Cardiol Supl* 2008;8:19C-26C.

³⁰ Pedro-Botet J, Benaiges D, Pedragosa A. Dislipidemia diabética, macro y microangiopatía. *Clin Invest Arterioscl* 2012;24(6):299-305.

³¹ Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management. Chehade JM, Gladysz M, Mooradian AD. *Drugs* 2013;73(4):327-39.

³² Grupo de trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. *Av Diabetol* 2009;25:1-6.

³³ Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (UKPDS 23). *BMJ* 1998;316:823-8.

³⁴ Varughese GI, Thoson J, Lip GY. Type 2 diabetes mellitus: a cardiovascular perspective. *Int J Clin Pract* 2005;59:798-816.

³⁵ Herrera E, Álvarez JJ, Lasunción MA. Metabolismo y fisiopatología de la lipoproteína (a). *Nutr Clin* 1993;13:7-24.

- ³⁶ Enríquez L, Matas P. Lipoproteína (a): fisiopatología y consideraciones clínicas y terapéuticas. *Med Clin (Barc)* 2001;116(19):746-9.
- ³⁷ Kim KS, Owen WL, Williams D, Adams-Campbell LL. A comparison between BMI and Conicity index on predicting coronary heart disease: the Framingham Heart Study. *Ann Epidemiol* 2000;10:424-31.
- ³⁸ Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. Non traditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocr Rev* 2004;25:153-75.
- ³⁹ Zugasti Murillo A, Moreno Esteban B. Obesidad como factor de riesgo cardiovascular. *Hipertensión* 2005;22(1):32-6.
- ⁴⁰ López García-Aranda V, García Rubira JC. Tabaco y enfermedad cardiovascular. *Adicciones* 2004;16(Supl 2):101-13.
- ⁴¹ Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-55.
- ⁴² Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-94.
- ⁴³ Jonason T, Bergstrom R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acta Med Scand* 1987;221:253-60.
- ⁴⁴ Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47(3):403-11.
- ⁴⁵ Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347(20):1557-65.
- ⁴⁶ Roberts WL; CDC; AHA. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: laboratory tests available to assess inflammation-performance and standardization: a background paper. *Circulation* 2004;110(25):e572-6.
- ⁴⁷ Wilson PW; CDC; AHA. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: ability of inflammatory markers to predict disease in asymptomatic patients: a background paper. *Circulation* 2004;110(25):e568-71.

-
- ⁴⁸ Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
- ⁴⁹ Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham risk scores. *Circulation* 2004;109:1955-9.
- ⁵⁰ Winocour PH, Fisher M. Prediction of cardiovascular risk in people with diabetes. *Diabet Med* 2003;20:515-27.
- ⁵¹ Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al, SCORE Project Group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
- ⁵² Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, Holman RR. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: A model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci* 2001;101:671-9.
- ⁵³ Rhoden EL, Ribeiro EP, Teloken C, Souto CA. Diabetes mellitus is associated with subnormal serum levels of free testosterone in men. *BJU Int* 2005;96:867-870.
- ⁵⁴ Corona G, Mannucci E, Petrone L, Ricca V, Balercia G, Mansani R, et al. Association of hypogonadism and type II diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic. *Int J Impot Res* 2006;18:190-197.
- ⁵⁵ Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care* 2007;30:911-7.
- ⁵⁶ Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, Sharpe K, Macisaac RJ, Clarke S, et al. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1834-40.
- ⁵⁷ Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1995-2010.

- ⁵⁸ Tomar R, Dhindsa S, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R, Dandona P. Contrasting testosterone concentrations in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1120–2.
- ⁵⁹ Simon D, Preziosi P, Barrett-Connor E, Roger M, Saint-Paul M, Nahoul K, et al. Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: The Telecom Study. *Diabetologia* 1992;35:173–7.
- ⁶⁰ Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone binding globulin and the development of type 2 diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2000;23:490–4.
- ⁶¹ Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: The Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3632–9.
- ⁶² Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:68–75.
- ⁶³ Fogari R, Preti P, Zoppi A, Fogari E, Rinaldi A, Corradi L, et al. Serum testosterone levels and arterial blood pressure in the elderly. *Hypertens Res* 2005;28:625–30.
- ⁶⁴ Barrett-Connor E, Khaw KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation* 1988;78:539–45.
- ⁶⁵ Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5462–8.
- ⁶⁶ Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, et al. Low testosterone levels is an independent determinant of endothelial dysfunction in men. *Hypertens Res* 2007;30:1029–34.
- ⁶⁷ Wu FC, von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev* 2003;24:183–217.
- ⁶⁸ Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol* 2008;159:507–14.
- ⁶⁹ Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3666–72.

-
- ⁷⁰ The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1997;46(11):1829-39.
- ⁷¹ Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- ⁷² Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):383-93.
- ⁷³ Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314:1512-5.
- ⁷⁴ Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26(7):650-61.
- ⁷⁵ ACCORD Study Group. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007;99(12A):21i-33i.
- ⁷⁶ Calles-Escandón J, Lovato LC, Simons-Morton DG, Kendall DM, Pop-Busui R, Cohen RM, et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33(4):721-7.
- ⁷⁷ Bonds DE, Kurashige EM, Bergenstal R, Brillon D, Domanski M, Felicetta JV, et al; ACCORD Study Group. Severe hypoglycemia monitoring and risk management procedures in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007;99(12A):80i-89i.
- ⁷⁸ The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- ⁷⁹ Pizzarello L, Abiose A, Ffytche T, Duerksen R, Thulasiraj R, Taylor H, et al. VISION 2020: The Right to Sight: a global initiative to eliminate avoidable blindness. *Arch Ophthalmol* 2004;122:615-20.

-
- ⁸⁰ Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL 3rd, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998;21(1):143-56.
- ⁸¹ Vila L, Viguera J, Alemán R. Retinopatía diabética y ceguera en España. *Epidemiología y prevención. Endocrinol Nutr* 2008;55(10):459-75.
- ⁸² Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and diabetic macular edema Disease Severity Scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677-82.
- ⁸³ American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl 1):S85-9.
- ⁸⁴ Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34(3):302-16.
- ⁸⁵ Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt- Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004;110:32-5.
- ⁸⁶ Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63.
- ⁸⁷ Goicolea I. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la neuropatía diabética. *Endocrinol Nutr* 2006;53(Supl 2):31-3.
- ⁸⁸ Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al.; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956-62
- ⁸⁹ Tesfaye S, Boulton A, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity and treatments. *Diabetes Care* 2010;33(10):2285-93.
- ⁹⁰ Yagihashi S, Yamagishi S, Wada R. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77 Suppl 1:S184-9.

-
- ⁹¹ Aguillo E, Calvo F, Carramiñana F. Enfermedad cardiovascular en la diabetes. Prevalencia y características. En: Ascaso JF, coordinador del grupo de trabajo de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. Madrid: Ed. Mayo; 2007. p. 3-22.
- ⁹² Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001;44(Suppl2):S14-21.
- ⁹³ Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-46.
- ⁹⁴ National Cholesterol Education Program. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- ⁹⁵ 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;339:229-34.
- ⁹⁶ Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL, for the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular Events in Diabetic and Nondiabetic Adults With or Without History of Myocardial Infarction. *Circulation* 2004;109(7):855-60.
- ⁹⁷ Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effect of diabetes and level of glycemia on all cause and cardiovascular mortality: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1995;21:1167-72.
- ⁹⁸ Smiley T, Oh P, Shane LG. The relationship of insulin resistance measured by reliable indexes to coronary artery disease risk factors and outcomes; a systematic review. *J Cardiol* 2001;17:797-805.
- ⁹⁹ Howard B, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, et al. Coronary heart disease risk equivalent in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* 2006;29(2):391-7.
- ¹⁰⁰ Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999;281:1291-7.
- ¹⁰¹ Krolewski AS, Warram JH. Epidemiología de las complicaciones tardías de la diabetes: base para el desarrollo y la evaluación de los programas preventivos. En:

Kahn CR et al, editors. *Joslin's Diabetes Mellitus*, 14th edition (edición española). Madrid: Adis International Ediciones Médicas SA; 2006. p. 795-808.

¹⁰² Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G, and The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614-20.

¹⁰³ Miettinen H, Letho S, Salomaa VV. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998;21:69-75.

¹⁰⁴ Aoki J, Ikari Y, Nakajima H, Sugimoto T, Hara K. Coronary revascularization improves long-term prognosis in diabetic and nondiabetic end-stage renal disease. *Circ J* 2002;66(6):595-9.

¹⁰⁵ Taginawa T, Ishiwata S, Yamamoto T. Influence of diabetes mellitus on the initial and long-term outcome of patients treated with coronary stenting. *J Cardiol* 2002;39:133-40.

¹⁰⁶ Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1130-4.

¹⁰⁷ Ergul A, Kelly-Cobbs A, Abdalla M, Fagan SC. Cerebrovascular complications of diabetes: focus on stroke. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2012;12(2):148-58.

¹⁰⁸ Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2003;348:383-93.

¹⁰⁹ Brand FN, Abbott RD, Kannel WB. Diabetes, intermittent claudication and risk of cardiovascular events. The Framingham Study. *Diabetes* 1989;38:504-9.

¹¹⁰ Orchard TJ, Strandness DE Jr. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes. Report and recommendations of an international workshop sponsored by the American Diabetes Association and the American Heart Association September 18-20, 1992 New Orleans, Louisiana. *Circulation* 1993;88(2):819-28.

¹¹¹ Puras E, Gutiérrez M, Cáncer S, Alfayate JM, Benito L, Perea M, et al. Estudio de prevalencia de la enfermedad arterial periférica y diabetes en España. *Angiología* 2008;60:317-26.

-
- ¹¹² Suárez Fernández C, Lozano Sánchez F. Guía española de consenso multidisciplinar en enfermedad arterial periférica de extremidades inferiores. 1ª ed. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2012. 92 p.
- ¹¹³ Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JO, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *European Heart Journal* 2011;32:2851-906.
- ¹¹⁴ Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. Prevalence of Unrecognized Silent Myocardial Ischemia and Its Association With Atherosclerotic Risk Factors in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 1997;79:134-9.
- ¹¹⁵ Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic Subjects. The DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-61.
- ¹¹⁶ Hernández C, Candell-Riera J, Ciudin A, Francisco G, Agudé-Bruix S, Simó R. Prevalence and risk factors accounting for true silent myocardial ischemia: a pilot case-control study comparing type 2 diabetic with non-diabetic control subjects. *Cardiovascular Diabetology* 2011;10:9.
- ¹¹⁷ Faerman I, Faccio E, Milei J, Nuñez R, Jadzinsky M, Fox D, et al. Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients. Histologic evidence of their relationship. *Diabetes* 1977;26:1147-58.
- ¹¹⁸ Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, Kopelman PG, Timmis AD. Silent myocardial ischemia: role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1433-7.
- ¹¹⁹ Johnstone MT, Nesto R. La diabetes mellitus y las cardiopatías. En: Kahn CR et al, editors. *Joslin's Diabetes Mellitus, 14th edition (edición española)*. Madrid: Adis International Ediciones Médicas SA; 2006. p. 975-98.
- ¹²⁰ Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
- ¹²¹ Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al; BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
- ¹²² NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993;270:83-90.

- ¹²³ De Berardis G, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, et al. Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes (QuED) Study Group. Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients: a serious problem too often overlooked. *Diabetes Care* 2002;25(2):284-91.
- ¹²⁴ Hackett G, Cole N, Deshpande A, Popple M, Kennedy D, Wilkinson P. Biochemical hypogonadism in men with type 2 diabetes in primary care practice. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2009;9:226-31.
- ¹²⁵ Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999;84(1):50-6.
- ¹²⁶ Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, Hayes RD, Laumann EO, Moreira ED Jr, et al. Definitions / epidemiology / risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:1598-607.
- ¹²⁷ Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet* 2013;381(9861):153-65.
- ¹²⁸ Martínez-Jabaloyas JM. Prevalence of co-morbidities in patients with erectile dysfunction. *Actas Urol Esp* 2013;37(1):33-9.
- ¹²⁹ Malavige LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med* 2009;6(5):1232-47.
- ¹³⁰ Phé V, Roupret M. Erectile dysfunction and diabetes: a review of the current evidence-based medicine and a synthesis of the main available therapies. *Diabetes Metab* 2012;38(1):1-13.
- ¹³¹ Munarriz R, Traish A, Goldstein I. La disfunción eréctil y la diabetes. En: Kahn CR et al, editors. *Joslin's Diabetes Mellitus, 14th edition (edición española)*. Madrid: Adis International Ediciones Médicas SA; 2006. p. 999-1015.
- ¹³² Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Pryor J, et al. EAU Guidelines on erectile dysfunction: an update. *Eur Urol* 2006;49(5):806-15.
- ¹³³ Mas M. Bases moleculares de la erección. *Arch Esp Urol* 2010;63(8):589-98.
- ¹³⁴ Rajfer J, Rosciszewski A, Mehninger M. Prevalence of corporeal venous leakage in impotent men. *J Urol* 1988;140:69-71.
- ¹³⁵ Hecht MJ, Neundörfer B, Kiesewetter F, Hilz MJ. Neuropathy is a major contributing factor to diabetic erectile dysfunction. *Neurol Res* 2001;23:651-4.

-
- ¹³⁶ Arver S, Dobs AS, Meikle AW, Allen RP, Sanders SW, Mazer NA. Improvement of sexual function in testosterone deficient men treated for 1 year with a permeation enhanced testosterone transdermal system. *J Urol* 1996;155:1604-8.
- ¹³⁷ Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990;132(5):895-901.
- ¹³⁸ Rosen RC, Althof SE, Giuliano F. Research instruments for the diagnosis and treatment of patients with erectile dysfunction. *Urology* 2006;14:6–16.
- ¹³⁹ Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;14:822–30.
- ¹⁴⁰ Badimón L, Vilahur G, Padró T. Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol* 2009;62(10):1161-78.
- ¹⁴¹ Rocha M, Apostolova N, Herance JR, Rovira-Llopis S, Hernandez-Mijares A, Victor VM. Perspectives and Potential Applications of Mitochondria-Targeted Antioxidants in Cardiometabolic Diseases and Type 2 Diabetes. *Med Res Rev* 2014;34(1):160-89.
- ¹⁴² Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J* 2009;417(1):1-13.
- ¹⁴³ Hernandez-Mijares A, Rocha M, Rovira-Llopis S, Bañuls C, Bellod L, de Pablo C, Alvarez A, Roldan-Torres I, Sola-Izquierdo E, Victor VM. Human leukocyte/endothelial cell interactions and mitochondrial dysfunction in type 2 diabetic patients and their association with silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2013;36(6):1695-702.
- ¹⁴⁴ Victor VM, Rocha M, Bañuls C, Alvarez A, de Pablo C, Sanchez-Serrano M, Gomez M, Hernandez-Mijares A. Induction of oxidative stress and human leukocyte/endothelial cell interactions in polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3115-22.
- ¹⁴⁵ Rovira-Llopis S, Bañuls C, Apostolova N, Morillas C, Hernandez-Mijares A, Rocha M, Victor VM. Is glycemic control modulating endoplasmic reticulum stress in leukocytes of type 2 diabetic patients? *Antioxid Redox Signal* 2014;21(12):1759-65.
- ¹⁴⁶ Rovira-Llopis S, Rocha M, Falcon R, de Pablo C, Alvarez A, Jover A, Hernández-Mijares A, Victor VM. Is myeloperoxidase a key component in the ROS-induced vascular damage related to nephropathy in type 2 diabetes? *Antioxid Redox Signal* 2013;19(13):1452-8.

- ¹⁴⁷ Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.
- ¹⁴⁸ Solomon H, Man JW, Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. *Heart* 2003;89:251-4.
- ¹⁴⁹ Greenstein A, Chen J, Miller H, Matzkin H, Villa Y, Braf Z. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? *Int J Impot Res* 1997;9(3):123-6.
- ¹⁵⁰ Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Veglia F, Briganti A, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *Eur Heart J* 2006;27(22):2632-9.
- ¹⁵¹ Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, Bertone G, Falcone C, Geroldi D, et al. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation* 2004;110(1):22-6.
- ¹⁵² Yamada T, Hara K, Umematsu H, Suzuki R, Kadowaki T. Erectile dysfunction and cardiovascular events in diabetic men: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2012;7(9):e43673.
- ¹⁵³ García-Malpartida K, Mármol R, Jover A, Gómez-Martínez MJ, Solá-Izquierdo E, Víctor VM, Rocha M, Sanmiguel D, Hernández-Mijares A. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in type 2 diabetic patients with no known macrovascular complications. *J Sex Med* 2011;8:2606-16.
- ¹⁵⁴ Gandaglia G, Salonia A, Passoni N, Montorsi P, Briganti A, Montorsi F. Erectile dysfunction as a cardiovascular risk factor in patients with diabetes. *Endocrine* 2013;43(2):285-92.
- ¹⁵⁵ Gazzaruso C, Coppola A, Giustina A. Erectile dysfunction and coronary artery disease in patients with diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2011;7(2):143-7.
- ¹⁵⁶ Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Briganti A, Salonia A, et al. The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:19M-23M.
- ¹⁵⁷ Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, Kloner RA, Montorsi P, Vlachopoulos C. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol* 2014;65(5):968-78.

-
- ¹⁵⁸ Asociación Médica Mundial. Disponible en: <http://www.wma.net/es>
- ¹⁵⁹ Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B; Grupo Colaborativo de la SEEDO. SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clin (Barc)* 2007;128(5):184-96;
- ¹⁶⁰ Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome, a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
- ¹⁶¹ Herranz de la Morena I. Índice tobillo brazo para la evaluación de la enfermedad arterial periférica. *Av Diabetol* 2005;21:224-6.
- ¹⁶² ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hipertens* 2013;31(10):1925-38.
- ¹⁶³ Mojón A, Fernández JR, Alonso I. La presión arterial como parámetro variable. Metodología para el análisis e interpretación de registros de MAPA. *Med Clin Monogr (Barc)* 2005;6(2):24-8.
- ¹⁶⁴ Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and diabetic macular edema Disease Severity Scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677-82.
- ¹⁶⁵ Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a non-diabetic population. *Med Clin (Barc)* 2001;3:530-3.
- ¹⁶⁶ Free & Bioavailable Testosterone calculator. Disponible en: <http://www.issam.ch/freetesto.htm>
- ¹⁶⁷ Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974;20:470-5.
- ¹⁶⁸ Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clin Chem* 1973;19:476-82.
- ¹⁶⁹ Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H, Irie T, Uekama K, Kayahara N, et al. Direct measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene

glycol-modified enzymes and sulfated alphacyclodextrin. *Clin Chem* 1995;41:717-23.

¹⁷⁰ Friedewald WT, Levy RI, Fredricson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.

¹⁷¹ Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance ad β -cellfunction from fasting plasma glucose ad insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.

¹⁷² Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666-72.

¹⁷³ Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int J Androl* 2006;27:135–7.

¹⁷⁴ Nichols AV, Krauss RM, Musliner TA. Nondenaturing polyacrylamide gradient gel electrophoresis. *Methods Enzymol* 1986;128:417-31.

¹⁷⁵ Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1998;260:1917-21.

¹⁷⁶ Cappelleri JC, Rosen RC, Smith MD, Mishra A, Osterloh IH. Diagnostic evaluation of erectile dysfunction domain of the international index of erectile function. *Urology* 1999;54:346–51.

¹⁷⁷ Fugl-Meyer AR, Lodner G, Bråholm IB, Fugl-Meyer KS. On life satisfaction in male erectile dysfunction. *Int J Impotence Res* 1997;9:141-8.

¹⁷⁸ Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1531–40.

¹⁷⁹ Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to

Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation* 2003;108:1404–18.

¹⁸⁰ UKPDS risk engine. Disponible en: <http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/>

¹⁸¹ Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent. *Journal of Statistical Software* 2010;33(1);1-22.

¹⁸² R: a language and environment for statistical computing. R foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>

¹⁸³ Weiss JS, Sumpio BE. Review of prevalence and outcome of vascular disease in patients with diabetes mellitus. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:143-50.

¹⁸⁴ Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes Group. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997;79:134-9.

¹⁸⁵ Koistinen MJ. Prevalence of asymptomatic myocardial ischaemia in diabetic subjects. *BMJ* 1990;301(6743):92-5.

¹⁸⁶ Langer A, Freeman MR, Josse RG, Steiner G, Armstrong PW. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1991;67(13):1073-8.

¹⁸⁷ Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-Vague V. Silent myocardial Ischemia in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1396-1400.

¹⁸⁸ DeLuca AJ, Saulle LN, Aronow WS, Ravipati G, Weiss MB. Prevalence of silent myocardial ischemia in persons with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance and association of hemoglobin A1c with prevalence of silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2005;95:1472-4.

¹⁸⁹ DeLuca AJ, Kaplan S, Aronow WS, Sandhu R, Butt A, Akoybyan A, et al. Comparison of prevalence of unrecognized myocardial infarction and of silent myocardial ischemia detected by a treadmill exercise sestamibi stress test in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006;98:1045-6.

¹⁹⁰ Gazzaruso C, Garzaniti A, Giordanetti S, Falcone C, De Amici E, Geroldi D, et al. Assessment of asymptomatic coronary artery disease in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:1418-24.

¹⁹¹ Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, et al; DYNAMIT investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic

patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials* 2011;12:23.

¹⁹² Nesto RW, Watson FS, Kowalchuk GJ, Zarich SW, Hill T, Lewis SM, et al. Silent myocardial ischemia and infarction in diabetics with peripheral vascular disease: assessment by dipyridamole thallium-201 scintigraphy. *Am Heart J* 1990;120(5):1073-7.

¹⁹³ Rutter MK, McComb JM, Brady S, Marshall SM. Silent myocardial ischemia and microalbuminuria in asymptomatic subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1999;83(1):27-31.

¹⁹⁴ Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:946-53.

¹⁹⁵ González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Gomis Barberá R, Salvador Taboada MJ, Grigorian Shamagian L, Casasnovas Lenguas JA, et al; Estudio DIVA. Erectile dysfunction as a marker of silent cardiovascular disease in type-2 diabetic patients in Spain. The DIVA (DIabetes and VAScular disease) study. *Med Clin (Barc)* 2009;132:291-7.

¹⁹⁶ Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:65-71.

¹⁹⁷ Wackers FJ, Chyun DA, Young LH, Heller GV, Iskandrian AE, Davey JA, et al.; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) Investigators. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. *Diabetes Care* 2007;30:2892-8.

¹⁹⁸ Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547-55.

¹⁹⁹ Schwartz RG. Prospective evaluation of myocardial perfusion and lipids during the first six months of pravastatin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:600-10.

²⁰⁰ Sdringola S. Combined intense lifestyle and pharmacologic lipid treatment further reduce coronary events and myocardial perfusion abnormalities compared with usual-care cholesterol-lowering drugs in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:263-72.

-
- ²⁰¹ Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE-2. *Gac Sanit* 2002;16(6):511-20.
- ²⁰² Arós F, Boraita A, Alegría E, Alonso AM, Bardají A, Lamiel R, et al. Guidelines of the Spanish Society of Cardiology for clinical practice in exercise testing. *Rev Esp Cardiol* 2000(8):1063-94.
- ²⁰³ Paillole C, Ruiz J, Juliard JM, Leblanc H, Gourgon R, Passa P. Detection of coronary artery disease in diabetic patients. *Diabetologia* 1995;38:726-31.
- ²⁰⁴ Barthelemy O, Le Feuvre C, Timsit J. Silent myocardial ischemia screening in patients with diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51(2):285-93.
- ²⁰⁵ Kramer CK, Zinman B, Gross JL, Canani LH, Rodrigues TC, Azevedo MJ, et al. Coronary artery calcium score prediction of all cause mortality and cardiovascular events in people with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f1654.
- ²⁰⁶ Nehra A, Jackson G, Miner M, Billups KL, Burnett AL, Buvat J, et al. The Princeton III consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2012;87(8):766-78.
- ²⁰⁷ Levine GN, Steinke EE, Bakaeen FG, et al. Sexual activity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125(8):1058-72.
- ²⁰⁸ Lee JH, Ngengwe R, Jones P, Tang F, O'Keefe JH. Erectile dysfunction as a coronary artery disease risk equivalent. *J Nucl Cardiol* 2008;15:800-3.
- ²⁰⁹ Yaman O, Gulpinar O, Hasan T, Ozdol C, Ertas FS, Ozgenci E. Erectile dysfunction may predict coronary artery disease: relationship between coronary artery calcium scoring and erectile dysfunction severity. *Int Urol Nephrol* 2008;40:117-23.
- ²¹⁰ Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* 2000;163:460-3.
- ²¹¹ Al-Hunayan A, Al-Mutar M, Kehinde EO, Thalib L, Al-Ghorory M. The prevalence and predictors of erectile dysfunction in men with newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *BJU Int* 2007;99(1):130-4.
- ²¹² Junuzovic D, Hasanbegovic M, Masic I. Risk factors for erectile dysfunction in patients with newly diagnosed diabetes mellitus. *Med Arh* 2010;64(6):345-7.

- ²¹³ Lewis RW. Epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001;28:209-16, vii.
- ²¹⁴ Derosa G, Romano D, Tinelli C, D'Angelo A, Maffioli P. Prevalencia and associations of erectile dysfunction in a sample of Italian males with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;108(2):329-35.
- ²¹⁵ Lu CC, Jiann BP, Sun CC, Lam HC, Chu CH, Lee JK. Association of glycemic control with risk of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes. *J Sex Med* 2009;6(6):1719-28.
- ²¹⁶ Yamasaki H, Ogawa K, Sasaki H, Nakao T, Wakasaki H, Matsumoto E, et al. Prevalence and risk factors of erectile dysfunction in Japanese men with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66(Suppl1):S173-7.
- ²¹⁷ Giugliano F, Maiorino M, Bellastella G, Gicchino M, Giugliano D, Esposito K. Determinants of erectile dysfunction in type 2 diabetes. *Int J Impot Res* 2010;22:204-9.
- ²¹⁸ Ma RC, So WY, Yang X, Lu LW, Kong AP, Ko GT, et al. Erectile dysfunction predicts coronary heart disease in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2045-50.
- ²¹⁹ Gazzaruso C, Solerte SB, Pujia A, Coppola A, Vezzoli M, Salvucci F, et al. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular events and death in diabetic patients with angiographically proven asymptomatic coronary artery disease: a potential protective role for statins and 5-phosphodiesterase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2040-4.
- ²²⁰ Grant P, Lipscomb D. How often do we ask about erectile dysfunction in the diabetes review clinic? *Acta Diabetol* 2009;46:285-90.
- ²²¹ Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res* 2002;14:226-44.
- ²²² Deveci S, O'Brien K, Ahmed A, Parker M, Guhring P, Mulhall JP. Can the international index of erectile function distinguish between organic and psychogenic erectile function? *BJU Int* 2008;14:354-6.
- ²²³ Kassouf W, Carrier S. A comparison of the international index of erectile function and erectile dysfunction studies. *BJU Int* 2003;14:667-9.
- ²²⁴ Blander DS, Sanchez-Ortiz RF, Broderick GA. Sex inventories: can questionnaires replace erectile dysfunction testing? *Urology* 1999;14:719-23.

-
- ²²⁵ Melman A, Fogarty J, Hafron J. Can self-administered questionnaires supplant objective testing of erectile function? A comparison between the International Index of Erectile Function and objective studies. *Int J Impot Res* 2006;14:126–9.
- ²²⁶ Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999;11:319-26.
- ²²⁷ Rhoden EL, Teloken C, Sogari PR, Vargas SC. The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2002;14:245-50.
- ²²⁸ Tang Z, Li D, Zhang X, Yi L, Zhu X, Zeng X, et al. Comparison of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) in patients of erectile dysfunction with different pathophysiologies. *BMC Urol* 2014;14:52.
- ²²⁹ Litwin MS, Lubeck DP, Henning JM, Carroll PR. Differences in urologist and patient assessments of health related quality of life in men with prostate cancer: results of the CaPSURE database. *J Urol* 1998;159:1988-92.
- ²³⁰ Kempler P, Amarenco G, Freeman R, Frontoni S, Horowitz M, Stevens M, et al. Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:665-77.
- ²³¹ Traish AM, Guay AT. Are androgens critical for penile erection in humans? Examining the clinical and preclinical evidence. *J Sex Med* 2006;3:382-404.
- ²³² Scranton RE, Goldstein I, Stecher VJ. Erectile dysfunction diagnosis and treatment as a means to improve medication adherence and optimize comorbidity management. *J Sex Med* 2013;10:551-61.
- ²³³ De Berardis G, Pellegrini F, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, et al. Longitudinal assessment of quality of life in patients with type 2 diabetes and self-reported erectile dysfunction. *Diabetes Care* 2005;28:2637-43.
- ²³⁴ Penson DF, Latini DM, Lubeck DP, Wallace KL, Henning JM, Lue TF. Do impotent men with diabetes have more severe erectile dysfunction and worse quality of life than the general population of impotent patients? Results from the Exploratory Comprehensive Evaluation of Erectile Dysfunction (exCEED) database. *Diabetes Care* 2003;26:1093-9.

- ²³⁵ Malavige LS, Jayaratne SD, Kathriarachchi ST, Sivayogan S, Ranasinghe P, Levy JC. Erectile dysfunction is a strong predictor of poor quality of life in men with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2014;31(6):699-706.
- ²³⁶ Brooke JC, Walter DJ, Kapoor D, Marsh H, Muraleedharan V, Jones TH. Testosterone deficiency and severity of erectile dysfunction are independently associated with reduced quality of life in men with type 2 diabetes. *Andrology* 2014;2:205-11.
- ²³⁷ Kloner RA. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular disease. *Int J Imp Res* 2008;20:460-5.
- ²³⁸ Kloner R. Erectile dysfunction and hypertension. *Int J Impot Res* 2007;19:296-302.
- ²³⁹ Giuliano FA, Leriche A, Jaudinot EO, de Gendre AS. Prevalence of erectile dysfunction among 7689 patients with diabetes or hypertension, or both. *Urology* 2004;64:1196-201.
- ²⁴⁰ Martín-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *J Urol* 2001;166(2):569-74.
- ²⁴¹ Cuéllar de León AJ, Ruíz García V, Campos González JC, Pérez-Hoyos S, Brotons Multó F. Prevalencia de la disfunción eréctil en pacientes con hipertensión. *Med Clin (Barc)* 2002;119:521-6.
- ²⁴² Corona G, Mannucci E, Lotti F, Fisher AD, Bandini E, Balercia G, et al. Pulse pressure, an index of arterial stiffness, is associated with androgen deficiency and impaired penile blood flow in men with ED. *J Sex Med* 2009;6(1):285-93.
- ²⁴³ Erden I, Ozhan H, Ordu S, Yalcin S, Caglar O, Kayikci A. The effect of non-dipper pattern of hypertension on erectile dysfunction. *Blood Press* 2010;19(4):249-53.
- ²⁴⁴ Wing RR, Rosen RC, Fava JL, Bahnson J, Brancati F, Gendrano III IN et al. Effects of weight loss intervention on erectile function in older men with type 2 diabetes in the look AHEAD trial. *J Sex Med* 2009;6:1414-22.
- ²⁴⁵ Romeo JH, Seftel AD, Madhun ZT, Aron DC. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control. *J Urol* 2000;163:788-91.
- ²⁴⁶ Siu SC, Lo SK, Wong KW, Ip KM, Wong YS. Prevalence of and risk factors for erectile dysfunction in Hong Kong diabetic patients. *Diabet Med* 2001;18:732-8.

-
- ²⁴⁷ El-Sakka A, Sayed HM, Tayeb KA. Androgen pattern in patients with type 2 diabetes-associated erectile dysfunction: impact of metabolic control. *Urology* 2009;74:552-60.
- ²⁴⁸ Chitaley K, Kupelian V, Subak L, Wessells H. Diabetes, obesity and erectile dysfunction: field overview and research priorities. *J Urol* 2009;182(6 Suppl):S45-S50.
- ²⁴⁹ Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(24):2978-84.
- ²⁵⁰ Dallal RM, Chernoff A, O'Leary MP, Smith JA, Braverman JD, Quebbemann BB. Sexual dysfunction is common in the morbidly obese male and improves after gastric bypass surgery. *J Am Coll Surg* 2008;207:859-64.
- ²⁵¹ Corona G, Monami M, Boddi V, Balzi D, Melani C, Federico N, et al. Is obesity a further cardiovascular risk factor in patients with erectile dysfunction? *J Sex Med* 2010;7:2538-46.
- ²⁵² Bortolotti A, Fedele D, Chatenoud L, Colli E, Coscelli C, Landoni M, et al. Cigarette smoking: a risk factor for erectile dysfunction in diabetics. *Eur Urol* 2001;40:392-6.
- ²⁵³ Fedele D, Coscelli C, Santeusanio F, Bortolotti A, Chatenoud L, Colli E, et al. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Diabetes Care* 1998;21:1973-7.
- ²⁵⁴ Vlachopoulos C, Rokkas K, Ioakeimidis N, Stefanadis C. Inflammation, metabolic syndrome, erectile dysfunction, and coronary artery disease: Common links. *Eur Urol* 2007;52:1590-600.
- ²⁵⁵ Billups KL, Kaiser DR, Kelly AS, Wetterling RA, Tsai MY, Hanson N, et al. Relation of C-reactive protein and other cardiovascular risk factors to penile vascular disease in men with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2003;15(4):231-6.
- ²⁵⁶ Ferrandis-Cortés C, Martínez-Jabaloyas JM, Díez-Calzadilla NA, Hernández-Medina JA, Chuan-Nuez P. Cardiovascular risk assesment using high-sensitivity C-reactive protein in patients with erectile dysfunction. *Urol Int* 2013;91(2):187-91.
- ²⁵⁷ Jansson PA. Endothelial dysfunction in insulin resistance and type 2 diabetes. *J Intern Med* 2007;262:173-83.

- ²⁵⁸ Roumeguère T, Wespes E, Carpentier Y, Hoffmann P, Schulman CC. Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and coronary heart disease risk. *Eur Urol* 2003;44:355-9.
- ²⁵⁹ Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Erectile dysfunction, microangiopathy and UKPDS risk in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2009;35:484-9.
- ²⁶⁰ Henis O, Shahar Y, Steinvil A, Finn T, Heruti R, Loewenstein A, et al. Erectile dysfunction is associated with severe retinopathy in diabetic men. *Urology* 2011;77:1133-6.
- ²⁶¹ Bleustein CB, Arezzo JC, Eckholdt H, Melman A. The neuropathy of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2002;14:433-9.
- ²⁶² Polonsky TS, Taillon LA, Sheth H, Min JK, Archer SL, Ward RP. The association between erectile dysfunction and peripheral arterial disease as determined by screening ankle-brachial index testing. *Atherosclerosis* 2009;207(2):440-4.
- ²⁶³ Chai SJ, Barrett-Connor E, Gamst A. Small-vessel lower extremity arterial disease and erectile dysfunction: The Rancho Bernardo study. *Atherosclerosis* 2009;203(2):620-5.
- ²⁶⁴ Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med* 2000;30:328-38.
- ²⁶⁵ Fung MM, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1405-11.
- ²⁶⁶ Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, Kloner RA, Montorsi F, Montorsi P, et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol* 2014;65:968-78.
- ²⁶⁷ Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Margonato A, Macchi A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol* 2003;44:360-5.
- ²⁶⁸ Kloner RA, Mullin SH, Shook T, Matthews R, Mayeda G, Burstein S, et al. Erectile dysfunction in the cardiac patient: how common and should we treat? *J Urol* 2003;170:S46-S50.

-
- ²⁶⁹ Blumentals WA, Gomez-Caminero A, Joo S, Vannappagari V. Should erectile dysfunction be considered as a marker for acute myocardial infarction? Results from a retrospective cohort study. *Int J Impot Res* 2004;16:350-3.
- ²⁷⁰ Ponholzer A, Temml C, Obermayr R, Wehrberger C, Madersbacher S. Is erectile dysfunction an indicator for increased risk of coronary heart disease and stroke? *Eur Urol* 2005;48:512-8.
- ²⁷¹ Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 2005;294:2996-3002.
- ²⁷² Banks E, Joshy G, Abhayaratna WP, Kritharides L, Macdonald PS, Korda RJ, et al. Erectile dysfunction severity as a risk marker for cardiovascular disease hospitalization and all-cause mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2013;10:e1001372.
- ²⁷³ Bohm M, Baumhakel M, Teo K, Sleight P, Probstfield J, Gao P, et al. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial / Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials. *Circulation* 2010;121:1439-46.
- ²⁷⁴ Inman BA, Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Nehra A, Lieber MM, et al. A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 2009;84:108-13.
- ²⁷⁵ Schouten BW, Bohnen AM, Bosch JL, Bernsen RM, Deckers JW, Dohle GR, et al. Erectile dysfunction prospectively associated with cardiovascular disease in the Dutch general population: results from the Krimpen Study. *Int J Impot Res* 2008;20:92-9.
- ²⁷⁶ Ponholzer A, Gutjahr G, Temml C, Madersbacher S. Is erectile dysfunction a predictor of cardiovascular events or stroke? A prospective study using a validated questionnaire. *Int J Impot Res* 2010;22:25-9.
- ²⁷⁷ Hotaling JM, Walsh TJ, Macleod LC, Heckbert S, Pocobelli G, Wessells H, et al. Erectile dysfunction is not independently associated with cardiovascular death: data from the Vitamins and Lifestyle (VITAL) study. *J Sex Med* 2012;9:2104-10.
- ²⁷⁸ Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis Cl. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with

erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cir Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:99-109.

²⁷⁹ Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1378-85.

²⁸⁰ Solomon H, Man JW, Wierzbicki AS, Jackson G. Relation of erectile dysfunction to angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;91:230-1.

²⁸¹ Yaman O, Gulpinar O, Hasan T, Ozdol C, Ertas FS, Ozgenci E. Erectile dysfunction may predict coronary artery disease: relationship between coronary artery calcium scoring and erectile dysfunction severity. *Int Urol Nephrol* 2008;40:117-23.

²⁸² Baumhäkel M, Böhm M. Erectile dysfunction correlates with left ventricular function and precedes cardiovascular events in cardiovascular high risk patients. *Int J Clin Pract* 2007;61:361-6.

²⁸³ Batty GD, Li Q, Czernichow S, Neal B, Zoungas S, Huxley R, et al. Erectile dysfunction and later cardiovascular disease in men with type 2 diabetes: prospective cohort study based on the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1908-13.

²⁸⁴ Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Ali SG, Briganti A, Salonia A, et al. The triad of endothelial dysfunction, cardiovascular disease and erectile dysfunction: clinical implications. *Eur Urol Suppl* 2009;8:58-66.

²⁸⁵ Pritzker MP. The penile stress test: a window to the hearts of man? *Circulation* 1999;100(Suppl 1):1-711.

²⁸⁶ Min JK, Williams KA, Okwuosa TM, Bell GW, Panutich MS, Ward RP. Prediction of coronary heart disease by erectile dysfunction in men referred for nuclear stress testing. *Arch Intern Med* 2006;166:201-6.

²⁸⁷ Ward RP, Weiner J, Taillon LA, Ghani SN, Min JK, Williams KA. Comparison of findings on stress myocardial perfusion imaging in men with versus without erectile dysfunction and without prior heart disease. *Am J Cardiol* 2008;101:502-5.

²⁸⁸ Vlachopoulos C, Rokkas K, Ioakeimidis N, Aggeli C, Michaelides A, Roussakis G, et al. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in men with vasculogenic erectile dysfunction: a prospective angiographic study. *Eur Urol* 2005;48:512-8.

²⁸⁹ Mulhall J, Teloken P, Barnas J. Vasculogenic erectile dysfunction is a predictor of

abnormal stress echocardiography. *J Sex Med* 2009;6(3):820-5.

²⁹⁰ Jackson G, Padley S. Erectile dysfunction and silent coronary artery disease: abnormal computed tomography coronary angiogram in the presence of normal exercise ECGs. *Int J Clin Pract* 2008;62(6):973-6.

²⁹¹ Chiurlia E, D'Amico R, Ratti C, Granata AR, Romagnoli R, Modena MG. Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1503-6.

²⁹² Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, Bertone G, Falcone C, Geroldi D, Fratino P, Solerte SB, Garzaniti A, et al. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation* 2004;110:22-6.

²⁹³ Gratzke C, Angulo J, Chitale K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, et al. Anatomy, physiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:445-75.

²⁹⁴ Kirby M, Jackson G, Simonsen U. Endothelial dysfunction links erectile dysfunction to heart disease. *Int J Clin Pract* 2005;59:225-9.

²⁹⁵ Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Briganti A, Salonia A, et al. Common grounds for erectile dysfunction and coronary artery disease. *Curr Opin Urol* 2004;14:361-5.

²⁹⁶ Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Salonia A, Briganti A, Werba JP, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: matching the right target with the right test in the right patient. *Eur Urol* 2006;50:721-31.

²⁹⁷ Morano S, Gatti A, Mandosi E, Tiberti C, Fallarino M, Cipriani R, et al. Circulating monocyte oxidative activity is increased in patients with type 2 diabetes and erectile dysfunction. *J Urol* 2007;177:655-9.

²⁹⁸ Corona G, Monami M, Boddi V, Cameron-Smith M, Lotti F, de Vita G, et al. Male sexuality and cardiovascular risk. A cohort study in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:1918-27.

²⁹⁹ Chang ST, Chu CM, Hsiao JF, Chung CM, Shee JJ, Chen CS, et al. Coronary phenotypes in patients with erectile dysfunction and silent ischemic heart disease: a pilot study. *J Sex Med* 2010;7:2798-804.

³⁰⁰ Ponholzer A, Stopfer J, Bayer G, Susani M, Steinbacher F, Herbst F, et al. Is penile atherosclerosis the link between erectile dysfunction and cardiovascular risk? An autopsy study. *Int J Impot Res* 2012;24:137-40.

- ³⁰¹ Bocchio M, Desideri G, Scarpelli P, Necozone S, Properzi G, Spartera C, et al. Endothelial cell activation in men with erectile dysfunction without cardiovascular risk factors and overt vascular damage. *J Urol* 2004;171:1601-4.
- ³⁰² Arana Rosainz MJ, Ojeda MO, Acosta JR, et al. Imbalanced low-grade inflammation and endothelial activation in patients with type 2 diabetes mellitus and erectile dysfunction. *J Sex Med* 2011;8:2017-30.
- ³⁰³ Kaiser DR, Billups K, Mason C, Wetterling R, Lundberg JL, Bank AJ. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:179-84.
- ³⁰⁴ Kaya C, Uslu Z, Karaman I. Is endothelial function impaired in erectile dysfunction patients? *Int J Impot Res* 2006;18:55-60.
- ³⁰⁵ Bocchio M, Desideri G, Scarpelli P, Necozone S, Properzi G, Spartera C, et al. Endothelial cell activation in men with erectile dysfunction without cardiovascular risk factors and overt vascular damage. *J Urol* 2004;171:1609-10.
- ³⁰⁶ Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, Rokkas K, Aggelis A, et al. Prediction of cardiovascular events with aortic stiffness in patients with erectile dysfunction. *Hypertension* 2014;64:672-8.
- ³⁰⁷ Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Ioakeimidis N, et al. Unfavorable endothelial and inflammatory state in erectile dysfunction patients with or without coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2460-8.
- ³⁰⁸ Ganz P. Erectile dysfunction: pathophysiologic mechanisms pointing to underlying cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2005;96(12B):8M-12M.
- ³⁰⁹ JSB 2. Joint British Societies' Guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 2005;91:V1-V52.
- ³¹⁰ Schwartz BG, Klone RA. Clinical Cardiology Physician Update: erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Circulation* 2011;123:98-101.
- ³¹¹ Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T, Valenti C, Garzaniti A, Pelissero G, et al. Erectile dysfunction can improve the effectiveness of the current guidelines for the screening for the asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Endocrine* 2011;40:273-9.

-
- ³¹² Araujo AB, Hall SA, Ganz P, Chiu GR, Rosen RC, Kupelian V, et al. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham risk score? *J Am Coll Cardiol* 2010;55(4):350-6.
- ³¹³ Miner M, Seftel AD, Nehra A, Ganz P, Kloner RA, Montorsi P, et al. Prognostic utility of erectile dysfunction for cardiovascular disease in younger men and those with diabetes. *Am Heart J* 2012;164:21-8.
- ³¹⁴ Jackson G. Erectile dysfunction, like diabetes, should be considered a “cardiovascular equivalent”. *Int J Clin Pract* 2005;59(5):507.
- ³¹⁵ Pérez A, Mediavilla JJ, Miñambres I, González-Segura D. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus in Spain. *Rev Clin Esp* 2014;214(8):429-36.
- ³¹⁶ Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 2012;35(4):774-9.
- ³¹⁷ Graciani A, Rodríguez-Artalejo F, Navarro-Vidal B, Banegas JR. *Rev Esp Cardiol* 2014;67(2):148-155.
- ³¹⁸ Grossman E. Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and management of hypertension. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl2):S307-11.
- ³¹⁹ Niiranen TJ, Hänninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertension* 2010;55:1346-51.
- ³²⁰ Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA* 1999;282(6):539-46.
- ³²¹ Bhardwaj S, Verma N, Anjum B, Bhardwaj K. Variations in 7-day/24-h circadian pattern of ambulatory blood pressure and heart rate of type 2 diabetes patients. *J Diabetes Investig* 2014;5(6):728-33.
- ³²² de la Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Parati G, Gorostidi M, et al; Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension* 2009;53(3):466-72.

- ³²³ Nakano S, Konishi K, Furuya K, Uehara K, Nishizawa M, Nakagawa A, et al. A prognostic role of mean 24-h pulse pressure level for cardiovascular events in type 2 diabetic subjects under 60 years of age. *Diabetes Care* 2005;28(1):95-100.
- ³²⁴ Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetieère P, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30(6):1410-5.
- ³²⁵ Millar JA, Lever AF, Burke V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J Hypertens* 1999;17(8):1065-72.
- ³²⁶ Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA, Kastantin M, Mitchell GF. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999;34(3):375-80.
- ³²⁷ Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999;100(4):354-60.
- ³²⁸ Cockcroft JR, Wilkinson IB, Evans M, McEwan P, Peter JR, Davies S, et al. Pulse pressure predicts cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 2005;18:1463-7.
- ³²⁹ Gómez MJ, Roldán I, Díez JL, García K, Sanmiguel D, Salvador A, et al. Predictive value of differential pulse pressure in the diagnosis of silent myocardial ischemia in patients with type-2 diabetes. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(5):543-7.
- ³³⁰ Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia. *Atheroscler Suppl* 2002;3:47-51.
- ³³¹ Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10.158 incident cases among 262.525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-8.
- ³³² Mostaza JM, Lahoz C, García-Iglesias F, Estirado E, Ruiz-Rivas J, González- Alegre, et al. Uso de estatinas en prevención primaria. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Volumen 35, Nº2/2011.
- ³³³ Millán Núñez-Cortés J, Montoya JP, Salas XP, Hernández Mijares A, Carey VJ, Hermans MP, Sacks FM, Fruchart JC. The REALIST (REsidual risk, Lpids and Standard Therapies) study: an analysis of residual risk attributable to lipid profile in acute coronary syndrome . *Endocrinol Nutr* 2011;58(1):38-47.

-
- ³³⁴ Suehiro T, Ohguro T, Sumiyoshi R, Yasuoka N, Nakauchi Y, Kumon Y, et al. Relationship of low-density lipoprotein particle size to plasma lipoproteins, obesity, and insulin resistance in Japanese men. *Diabetes Care* 1995;18(3):333-8.
- ³³⁵ Yoshino G, Hirano T, Kazumi T. Treatment of small dense LDL. *J Atheroscler Thromb* 2002;9:266-75.
- ³³⁶ Gerber PA, Thalhammer C, Schmied C, Spring S, Amann-Vesti B, Spinass GA, et al. Small, dense LDL particles predict changes in intima media thickness and insulin resistance in men with type 2 diabetes and prediabetes – a prospective cohort study. *PLoS one* 2013;8(8):e72763.
- ³³⁷ Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289(1):76-9.
- ³³⁸ Potenza MA, Montagnani M. Abnormal insulin signaling: Early detection of silent coronary artery disease-erectile dysfunction? *Curr Pharm Des* 2008;14:3737-48.
- ³³⁹ Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, Guveli A, Aksoy S, Ozer O, et al. Retinopathy is related to the angiographically detected severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Heart J* 2005;46:639-46.
- ³⁴⁰ Simó R, Hernández C. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia* 2008;51:1574-80.
- ³⁴¹ Chou E, Suzuma I, Way KJ, Opland D, Clermont AC, Naruse K, et al. Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic States: a possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue. *Circulation* 2002;105(3):373-9.
- ³⁴² Bardaji A, Martínez-Vea A. Enfermedad renal crónica y corazón. Un continuo evolutivo. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(Supl2):41-51.
- ³⁴³ Kallio M, Forsblom C, Groop PH, Groop L, Lepäntalo M. Development of new peripheral arterial occlusive disease in patients with type 2 diabetes during a mean follow-up of 11 years. *Diabetes Care* 2003;26:1241-5.
- ³⁴⁴ Mostaza JM, Suarez C, Manzano L, Cairols M, López-Fernández F, Aguilar I, et al; Merito Study Group. Sub-clinical vascular disease in type 2 diabetic subjects: relationship with chronic complications of diabetes and the presence of cardiovascular disease risk factors. *Eur J Intern Med* 2008;19:255-60.

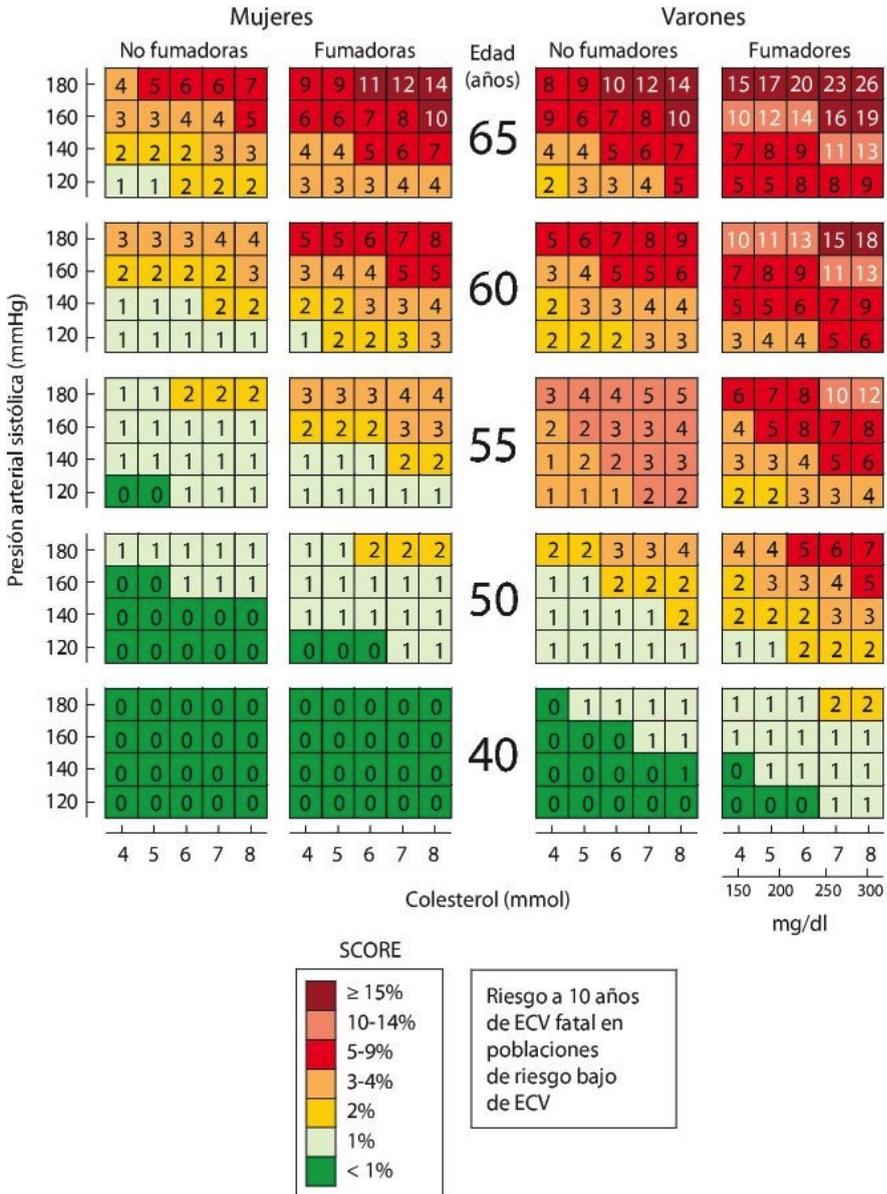
-
- ³⁴⁵ Aboyans V, Lacroix P, Postil A, Guilloux J, Rollé F, Cornu E, Laskar M. Subclinical peripheral arterial disease and incompressible ankle arteries are both long-term prognostic factors in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(5):815-20.
- ³⁴⁶ Bagheri R, Schutta M, Cumaratunge R, Wolfe M, Terembula K, Hoffman B, et al. Value of electrocardiographic and ankle-brachial index abnormalities for prediction of coronary atherosclerosis in asymptomatic subjects with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;99(7):951-5.
- ³⁴⁷ Everhart J, Pettitt D, Knowler W, Rose F, Bennett P. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. *Diabetologia* 1988;31(1):16-23.
- ³⁴⁸ Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart study. *Circulation* 2004;109(6):733-9.
- ³⁴⁹ Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiology* 2006;47:921-9.
- ³⁵⁰ McDermott MM, Liu K, Criqui MH, Ruth K, Goff D, Saad MF, et al. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2005;162(1):33-41.
- ³⁵¹ Betancourt-Albrecht M, Cunningham GR. Hypogonadism and diabetes. *Int J Impot Res* 2003;15(Suppl4):S14-S20.
- ³⁵² Corrales JJ, Burgo RM, García-Berrocal B, Almeida M, Alberca I, González-Buitrago JM, et al. Partial androgen deficiency in aging type 2 diabetic men and its relationship to glycemic control. *Metabolism* 2004;53:666-72.
- ³⁵³ Hernández-Mijares A, García-Malpartida K, Solá-Izquierdo E, Bañuls C, Rocha M, Gómez-Martínez MJ, et al. Testosterone levels in males with type 2 diabetes and their relationship with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease. *J Sex Med* 2010;7:1954-64.
- ³⁵⁴ Dandona P, Dhindsa S. Update: hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(9):2643-51.
- ³⁵⁵ Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 2007;116(23):2694-701.

-
- ³⁵⁶ Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol* 2011;165(5):687-701.
- ³⁵⁷ Bettocchi C. Late onset hypogonadism (LOH): incidence, diagnosis and short-term effects. *Eur Urol Suppl* 2005;4:4-9.
- ³⁵⁸ Bolona ER, et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clinic Proceedings* 2007;82(1):20-8.
- ³⁵⁹ Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, Aversa A, et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:381-94.
- ³⁶⁰ Shabsigh R, Arver S, Channer KS, Eardley I, Fabbri A, Gooren L, et al. The triad of erectile dysfunction, hypogonadism and the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract* 2008;62:791-8.
- ³⁶¹ Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J, Meuleman E, Moncada I, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 2011;34:828-37.
- ³⁶² Buvat J, et al. Significance of hypogonadism in erectile dysfunction. *World J Urol* 2006;24(6):657-67.
- ³⁶³ Corona G, Mannucci E, Mansani R, Petrone L, Bartolini M, Giommi R, et al. Aging and pathogenesis of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2004;16:395-402.
- ³⁶⁴ Biswas M, Hampton D, Newcombe RG, Rees DA. Total and free testosterone concentrations are strongly influenced by age and central obesity in men with type 1 and type 2 diabetes but correlate weakly with symptoms of androgen deficiency and diabetes-related quality of life. *Clin Endocrinol* 2012;76:665-73.
- ³⁶⁵ Kapoor D, Clarke S, Channer KS, Jones TH. Erectile dysfunction is associated with low bioactive testosterone levels and visceral adiposity in men with type 2 diabetes. *Int J Androl* 2007;30:500-7.
- ³⁶⁶ Martínez-Jabaloyas JM, Queipo-Zaragoza A, Pastor-Hernández F, Gil-Salom M, Chuan-Nuez P. Testosterone levels in men with erectile dysfunction. *BJU Int* 2006;97(6):1278-83.

ANEXOS

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. Escala SCORE en poblaciones con RCV bajo | 253 |
| 2. <i>UKPDS risk engine</i> | 254 |
| 3. Cuestionario IIEF-15 (<i>International Index of Erectile Function</i>)..... | 255 |
| 4. Cuestionario de satisfacción con la vida LISAT-8..... | 257 |
| 5. Test de normalidad..... | 258 |

ANEXO 1: Escala SCORE en poblaciones con RCV bajo



ANEXO 2: UKPDS risk engine

En la página web <http://www.dtu.ox.ac.uk> se descarga la calculadora para estimar el RCV según el estudio UKPDS. Se muestra la interfaz de la calculadora.

UKPDS Risk Engine v2.0

Input

Age Now : 62 years HbA1c : 8.3 %
Duration of Diabetes : 11 years Systolic BP : 145 mmHg
Sex : Male Female Total Cholesterol : 5.8 mmol/l
Atrial Fibrillation : No Yes HDL Cholesterol : 1.1 mmol/l
Ethnicity : White
Smoking : Non-Smoker

Options >

Output

10 year risk 0 15 30 100

| Condition | Percentage |
|--------------|------------|
| CHD | 33.3% |
| Fatal CHD | 24.4% |
| Stroke | 11.6% |
| Fatal Stroke | 1.8% |

Adjusted for regression dilution

Details Copy Print
Help Exit

ANEXO 3: Cuestionario IIEF-15 (*International Index of Erectile Function*)

INDICE INTERNACIONAL DE FUNCION ERECTIL - IIEF -

Iniciales del paciente _____ Nº identificación _____ Fecha _____

¿Es usted sexualmente activo (definitivo como actividad sexual con pareja o estimulación manual)?

SI

NO

En caso afirmativo, por favor cumplimente el cuestionario relativo a su actividad sexual. (en cada pregunta, marque sólo una casilla).

| | SIN ACTIVIDAD SEXUAL | CASI NUNCA ó NUNCA | MENOS DE LA MITAD DE LAS VECES | LA MITAD DE LAS VECES | MAS DE LA MITAD DE LAS VECES | CASI SIEMPRE ó SIEMPRE |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|--------------------------------|-----------------------|------------------------------|------------------------|
| 1. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia logró una erección durante la actividad sexual ^A ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. Durante las últimas 4 semanas, cuando tuvo erecciones con la estimulación sexual ^B , ¿con qué frecuencia fue suficiente la rigidez para la penetración? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. Durante las últimas 4 semanas, al intentar una relación sexual ^A , ¿con qué frecuencia logró penetrar a su pareja? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. Durante las últimas 4 semanas, durante la relación sexual ^A , ¿con qué frecuencia logró mantener la erección después de la penetración? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | SIN ACTIVIDAD SEXUAL | EXTREMADAMENTE DIFICIL | MUY DIFICIL | DIFICIL | ALGO DIFICIL | SIN DIFICULTAD |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|-------------|---------|--------------|----------------|
| 5. Durante las últimas 4 semanas, durante la relación sexual ^A , ¿Cuál fue el grado de dificultad para mantener la erección hasta completar la relación sexual? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | NINGUNA | 1-2 VECES | 3-4 VECES | 5-6 VECES | 7-10 VECES | 11 ó MAS |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|-----------|-----------|------------|----------|
| 6. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces intentó una relación sexual ^A ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | SIN ACTIVIDAD SEXUAL | CASI NUNCA ó NUNCA | MENOS DE LA MITAD DE LAS VECES | LA MITAD DE LAS VECES | MAS DE LA MITAD DE LAS VECES | CASI SIEMPRE ó SIEMPRE |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|--------------------------------|-----------------------|------------------------------|------------------------|
| 7. Durante las últimas 4 semanas, cuando intentó una relación sexual ^A , ¿con qué frecuencia resultó satisfactoria para usted? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

A = Acto sexual;

Se define como la penetración de la pareja.

B = Actividad sexual;

Incluye el acto sexual, caricias juegos anteriores al acto y la masturbación.

C = Eyacular;

Se define como la expulsión de semen del pene (o la sensación de hacerlo).

D = Estimulación sexual;

Incluye situaciones como juegos amorosos con una pareja o mirar fotos eróticas, etc.

INDICE INTERNACIONAL DE FUNCION ERECTIL - IIEF - (cont.)

| | NO REALICE EL ACTO | NO DISFRUTE NADA | NO DISFRUTE MUCHO | DISFRUTE ALGO | DISFRUTE BASTANTE | DISFRUTE MUCHO |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|-------------------|---------------|-------------------|----------------|
| 8. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánto ha disfrutado de la relación sexual ^A ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | SIN ACTIVIDAD SEXUAL | CASI NUNCA ó NUNCA | MENOS DE LA MITAD DE LAS VECES | LA MITAD DE LAS VECES | MAS DE LA MITAD DE LAS VECES | CASI SIEMPRE ó SIEMPRE |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|--------------------------------|-----------------------|------------------------------|------------------------|
| 9. Durante las últimas 4 semanas, durante la estimulación o la relación sexual ^A , ¿con qué frecuencia eyaculó ^C ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10. Durante las últimas 4 semanas, durante la estimulación ^C o la relación sexual ^A , ¿con qué frecuencia tuvo una sensación de orgasmo ^D (con o sin eyaculación)? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Las siguientes dos preguntas se refieren al deseo sexual, definido como una sensación que puede ser un deseo de tener una experiencia sexual (por ejemplo, masturbación o relación sexual), un pensamiento sobre una relación sexual o un sentimiento de frustración por no tener una relación sexual.

| | CASI NUNCA ó NUNCA | EN ALGUNOS MOMENTOS | BUENA PARTE DEL TIEMPO | LA MAYOR PARTE DEL TIEMPO | CASI SIEMPRE ó SIEMPRE |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|
| 11. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha sentido un deseo sexual? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | MUY BAJO ó NULO | BAJO | MODERADO | ALTO | MUY ALTO |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------|----------|------|----------|
| 12. Durante las últimas 4 semanas, ¿cómo calificaría su nivel de deseo sexual? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | MUY INSATISFECHO | BASTANTE INSATISFECHO | NI SATISFECHO NI INSATISFECHO | BASTANTE SATISFECHO | MUY SATISFECHO |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------|-------------------------------|---------------------|----------------|
| 13. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuál ha sido el grado de satisfacción con su vida sexual en general? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 14. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuál ha sido el grado de satisfacción con la relación sexual con su pareja? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | MUY BAJO ó NULO | BAJO | MODERADO | ALTO | MUY ALTO |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------|----------|------|----------|
| 15. Durante las últimas 4 semanas, ¿cómo calificaría la confianza que tiene en poder lograr y mantener una erección? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

A = Acto sexual;
Se define como la penetración de la pareja.

B = Actividad sexual;
Incluye el acto sexual, caricias juegos anteriores al acto y la masturbación.

C = Eyacular;
Se define como la expulsión de semen del pene (o la sensación de hacerlo).

D = Estimulación sexual;
Incluye situaciones como juegos amorosos con una pareja o mirar fotos eróticas, etc.

ANEXO 4: Cuestionario de satisfacción con la vida LISAT 8**CUESTIONARIO DE SATISFACCION CON LA VIDA****- LISAT 8 -****¿Cómo son de satisfactorios estos diferentes aspectos de su vida?***Indique el número que mejor defina su situación.*

| | | | | | | |
|------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Mi vida en general es | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Mi vida sexual es..... | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Mi relación de pareja es..... | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Mi vida familiar es..... | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| La relación con mis amigos y conocidos es..... | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Mi vida de ocio es..... | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Mi situación laboral es..... | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Mi situación económica es..... | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

1 = Muy insatisfactoria, **2** = Insatisfactoria, **3** = Un poco insatisfactoria,
4 = Un poco satisfactoria, **5** = Satisfactoria, **6** = Muy satisfactoria

ANEXO 5: Test de normalidad

Se realizó el test de normalidad Shapiro-Wilk para determinar la normalidad de las variables. Según el patrón de distribución, la comparación de las variables se realiza mediante test paramétricos (variables con distribución normal) o no paramétricos (variables con distribución no normal). La mayoría de variables siguen un patrón de distribución no normal; las variables que siguen un patrón normal son: dipper, perímetro de cadera, LDL, Apo A, diámetro de las LDL y LISAT 8. Ver tabla adjunta.

| Variable | Test de Shapiro-Wilk | Tipo de distribución |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|
| Edad | 0,003 | No normal |
| Tiempo de evolución de la DM | <0,001 | No normal |
| Tiempo de evolución de la HTA | <0,001 | No normal |
| Dipper | 0,402 | Normal |
| PAS media | <0,001 | No normal |
| PAD media | <0,001 | No normal |
| PAS diurna | <0,001 | No normal |
| PAD diurna | <0,001 | No normal |
| PAS nocturna | 0,004 | No normal |
| PAD nocturna | <0,001 | No normal |
| PAS máxima | <0,001 | No normal |
| PAD máxima | <0,001 | No normal |
| Presión de pulso | <0,001 | No normal |
| Presión arterial media | <0,001 | No normal |
| Peso | 0,015 | No normal |

| | | |
|-------------------------|--------|-----------|
| IMC | 0,002 | No normal |
| Perímetro de cintura | 0,019 | No normal |
| Perímetro de cadera | 0,352 | Normal |
| ICC | 0,040 | No normal |
| ITB | <0,001 | No normal |
| Sensibilidad táctil | <0,001 | No normal |
| Sensibilidad vibratoria | <0,001 | No normal |
| Creatinina | <0,001 | No normal |
| Microalbuminuria | <0,001 | No normal |
| HbA1c | <0,001 | No normal |
| CT | <0,001 | No normal |
| TG | <0,001 | No normal |
| HDL | 0,004 | No normal |
| LDL | 0,212 | Normal |
| VLDL | <0,001 | No normal |
| Apo B | 0,019 | No normal |
| Apo A | 0,146 | Normal |
| Lipoproteína a | <0,001 | No normal |
| Colesterol no HDL | <0,001 | No normal |
| IAP | <0,001 | No normal |
| Diámetro de las LDL | 0,736 | Normal |
| IL6 | <0,001 | No normal |
| TNF α | <0,001 | No normal |
| Homocisteína | <0,001 | No normal |
| PCRu | <0,001 | No normal |
| LH | <0,001 | No normal |
| FSH | <0,001 | No normal |
| TT | <0,001 | No normal |
| SHBG | <0,001 | No normal |

| | | |
|--------------------------|--------|-----------|
| TL calculada | 0,004 | No normal |
| TB calculada | <0,001 | No normal |
| IAL | <0,001 | No normal |
| Prolactina | <0,001 | No normal |
| Glucemia | <0,001 | No normal |
| Insulina | <0,001 | No normal |
| HOMA | <0,001 | No normal |
| IIEF | <0,001 | No normal |
| LISAT 8 | 0,138 | Normal |
| Filtrado glomerular | <0,001 | No normal |
| SCORE | <0,001 | No normal |
| EC no fatal según UKPDS | <0,001 | No normal |
| EC fatal según UKPDS | <0,001 | No normal |
| ACV no fatal según UKPDS | <0,001 | No normal |
| ACV fatal según UKPDS | <0,001 | No normal |