

La diabetes mellitus y las complicaciones cardiovasculares

Diabetes mellitus and the cardiovascular complications

Dra.C. Olga Lidia Pereira Despaigne,^I MsC. Maricela Silvia Palay Despaigne,^{II} MsC. Argenis Rodríguez Cascaret^{III} y MsC. Rafael Manuel Neyra Barros^{III}

^I Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

^{III} Hospital Oncológico Docente Provincial "Conrado Benítez García", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares en las personas con diabetes mellitus son más precoces y malignas, y suelen presentarse con síntomas y signos atípicos. Igualmente, se ha demostrado que la hiperglucemia es un importante factor de riesgo para las complicaciones microangiopáticas y macroangiopáticas en la diabetes mellitus, y la hiperglucemia posprandial, con glucemia en ayunas normal, es una condición clínica frecuente y un factor de riesgo cardiovascular independiente. Así, en el presente trabajo se exponen algunas consideraciones relacionadas con el control de las dislipidemias, la hipertensión arterial y la antiagregación plaquetaria en el paciente con diabetes mellitus.

Palabras clave: complicaciones cardiovasculares, hiperglucemia, dislipidemias, hipertensión arterial, antiagregación plaquetaria.

ABSTRACT

The cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus have an earlier occurrence, and they usually emerge with atypical symptoms and signs. Equally, it has been demonstrated that hyperglucemia is an important risk factor for the microangiopathic and macroangiopathic complications in diabetes mellitus, and the posprandial hyperglucemia, with glucemia in normal fasting, is a frequent clinical condition and an independent cardiovascular risk factor. Thus, in the present work some considerations related to the control of dyslipidemias, hypertension and the platelets antiaggregation are exposed in the patient with diabetes mellitus.

Key words: cardiovascular complications, hyperglucemia, dyslipidemias, hypertension, platelets antiaggregation.

INTRODUCCIÓN

El paciente diabético tiene un alto riesgo cardiovascular por la asociación de múltiples factores de riesgo: dislipemia aterogénica (hipertrigliceridemia, descenso de lipoproteínas de alta densidad (HLD) y de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, hipertensión arterial, hiperglucemia, obesidad centripeta y alteraciones en la función de las plaquetas, que favorecen la agregación plaquetaria.¹⁻³

En la actualidad la hiperglucemia posprandial es el principal factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, la cual genera 3 situaciones:

- Glicación de importantes proteínas y lipoproteínas (LDL y HDL)
- Aumento de la vía de los polioles
- Aumento de los radicales libres

Ello estimula la actividad de la enzima creatinfosfoquinasa (CPK), que en el endotelio disminuye el óxido nítrico y aumenta la matriz proteica. Este fenómeno de disfunción endotelial se caracteriza por un incremento del PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno 1), o ET-1 (inhibidor del activador del plasminógeno endotelial 1) y de los factores de crecimiento, lo que se manifestará finalmente en una disminución de la fibrinólisis, aumento de la coagulación y de la proliferación celular. El vaso sanguíneo presentará un aumento de la permeabilidad y de la formación de la matriz, unido además a una reducción de la vasodilatación. Como consecuencia de todos estos fenómenos, aumenta el riesgo de aterogénesis.

Por otra parte, la microangiopatía es definida como el daño de las arteriolas y los capilares, y la macroangiopatía afecta las arterias medias y grandes. Así, el daño macroangiopático se manifiesta en la arteriosclerosis, definida como una inflamación de la íntima con depósitos extracelulares de colesterol y migración de células musculares desde la capa media.³

La diabetes mellitus empieza a ser percibida como una verdadera enfermedad para el afectado, cuando aparecen sus complicaciones, de las cuales la más importante es la afección aterosclerótica, pues causa 80 % de sus muertes; por lo tanto la diabetes es casi un sinónimo de enfermedad vascular aterosclerótica, y 50 % de estos pacientes ya poseen complicaciones vasculares al diagnóstico de la primera.

DESARROLLO

Dislipidemias en el paciente diabético

En los pacientes con diabetes mellitus el colesterol LDL (c-LDL) es el factor predictivo más determinante de riesgo de cardiopatía coronaria (CC). Un aumento de 1 mmol/L (40 mg/dL) de colesterol LDL presume un aumento de riesgo de cardiopatía coronaria en 57 %, mientras un aumento de colesterol HDL (c- HDL) de 0,1 mmol/L la reduce en 15 %; también un aumento de la tensión arterial de 10 mm de Hg produce un aumento del riesgo de 15 % y un incremento del nivel de glucosa en sangre de 1 %, un aumento de riesgo de 11 %.⁴

Asimismo, el tabaquismo es un factor principal de riesgo de cardiopatía coronaria; por tanto, es necesario reducir el colesterol LDL para disminuir el riesgo de CC en las personas con diabetes mellitus.

No obstante, para que la prevención cardiovascular sea lo más eficaz posible, la atención debe ser integral, y se deben tratar todos los mayores factores de riesgo: presión arterial, tabaquismo y glucemia. La intervención intensiva de todos los factores de riesgo consigue disminuir las complicaciones hasta 50 %.

- ¿Cómo diagnosticar la hipercolesterolemia?

El colesterol total es el parámetro que se utiliza para el diagnóstico, el cual se considera alto en los pacientes con diabetes si está por encima de 200 mg/dL. Una vez diagnosticado, el parámetro empleado para decidir la necesidad de tratamiento farmacológico y evaluar el grado de control es el colesterol LDL fundamentalmente.⁵

Asimismo, se considera que un paciente diabético en prevención primaria debe tener LDL menor de 100 mg/dL, y si se trata de prevención secundaria, las LDL son menores de 70 mg/dL.

La dislipemia en pacientes diabéticos se caracteriza por: aumento leve del colesterol LDL, aumento de triglicéridos, descenso de colesterol HDL y, sobre todo, que es lo más característico, partículas LDL pequeñas y densas y aumento de la apoproteína B. Ello significa que a igual nivel de colesterol LDL, la situación en el afectado con diabetes es de mayor aterogenicidad; por ello se recomiendan niveles de control más estrictos.

Al respecto, la valoración de los triglicéridos debe incluir otros factores, como ayuno (es preciso garantizar un ayuno de 12 h antes de la realización del análisis), no consumo de alcohol y grado de control glucémico.

- Criterios de control

Actualmente se considera que hay un buen control en las personas diabéticas cuando existe el siguiente perfil lipídico: colesterol- LDL menor de 100 mg/dL, triglicéridos menores de 150 mg/dL y colesterol-HDL mayor de 40 mg/dL en hombres y de 50 mg/dL en mujeres. En el caso de la prevención secundaria las cifras de LDL son menores de 70 mg/dL.

- Valoración antes de iniciar el tratamiento

Aparte de una completa evaluación por anamnesis, exploración física y analítica, es preciso recordar algunos exámenes complementarios, a veces olvidados, como la microalbuminuria. Igualmente, se tendrán en cuenta los antecedentes familiares y personales de riesgo vascular, el índice de masa corporal, el filtrado glomerular (patológico si es menor de 60 mL/min) y el perímetro de la cintura abdominal (patológico si es mayor de 102 cm en varones y de 94 cm en mujeres).^{6,7}

- Tratamiento

- Alimentación saludable sin consumo excesivo de grasas
- Tratamiento farmacológico

La decisión de iniciar el tratamiento farmacológico debe basarse en el riesgo, con la elección de las estatinas, que inhiben la producción hepática de colesterol. En general, la simvastatina de 40 mg suele ser de primera elección por su bajo costo y eficacia elevada, pues con esta dosis se espera una reducción de LDL de 42 %, aunque la estatina más potente es la atorvastatina.

En el caso de triglicéridos (TG) elevados, en primer lugar debe asegurarse que la extracción se realizó con 12 horas de ayuno. Una vez confirmado el valor elevado, se deben valorar las causas secundarias, como el grado de control glucémico, que por sí mismo puede mejorar los niveles de TG, las trasgresiones dietéticas o el consumo de alcohol. Si persisten elevados (mayores de 360 mg/dL), entonces se debe iniciar el tratamiento con fibratos. Ahora bien, si el paciente presenta riesgo cardiovascular

elevado y TG de 190-360 mg/dL a pesar del tratamiento con estatinas, se considerará la administración de fibratos combinados con estatinas.⁸

- Beneficios del tratamiento

Por cada 1 % de reducción en los niveles de c-LDL, el riesgo relativo para episodios coronarios mayores se reduce 1 %. Se ha demostrado la eficacia de los fármacos hipolipemiantes en la reducción de infarto de miocardio, ictus, mortalidad coronaria y mortalidad total.

Hipertensión arterial (HTA)

La prevalencia de HTA (tensión arterial mayor de 140/90 mm de Hg) en diabéticos, oscila alrededor de 75 % más elevada que en la población general (40 %). La HTA también supone un mayor riesgo de padecer diabetes, con una incidencia mayor en hipertensos que en individuos normotensos.

- Detección y diagnóstico

Debe medirse la presión arterial al menos 3 veces al año en todos los pacientes diabéticos. La presión arterial debe tomarse en decúbito y bipedestación para descartar hipotensión ortostática. En el caso de presión arterial mayor de 130/80 mm de Hg debe confirmarse con al menos otra medición en un día diferente. Puede ser de utilidad el control ambulatorio de la tensión arterial.^{9,10}

En pacientes con HTA confirmada, deberá evaluarse el riesgo cardiovascular, la afectación de órganos diana y descartar causas secundarias de HTA.

- Beneficios del tratamiento antihipertensivo

El beneficio de la reducción de la presión arterial en pacientes diabéticos ha quedado demostrado en numerosos ensayos clínicos, donde el control intensivo de la presión arterial se asociaba a una reducción del riesgo de mortalidad relacionada con diabetes mellitus, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca y complicaciones microangiopáticas. La disminución de la presión arterial tiene también un efecto protector renal.

Se recomienda el descenso de la presión arterial en pacientes diabéticos por debajo de 130 mm de Hg de tensión arterial sistólica y de 80 mm de Hg de tensión arterial diastólica. En pacientes con insuficiencia renal y proteinuria mayor de 1 g cada 24 horas el objetivo es reducir la presión arterial por debajo de 125/75 mm de Hg.

- Modificaciones en el estilo de vida

Existen algunas medidas no farmacológicas como la pérdida de peso, la reducción de la ingesta de sal y de alcohol, el abandono del tabaco y la práctica de ejercicio físico, que si bien no han sido específicamente estudiadas en pacientes diabéticos, han demostrado ser eficaces en reducir la presión arterial en la población general, y deben formar parte de la estrategia terapéutica.¹¹

- Tratamiento

En pacientes con presión arterial sistólica entre 130 y 139, o presión arterial diastólica entre 80 y 89 mm de Hg confirmadas, se puede comenzar únicamente con medidas no farmacológicas. Si con ellas no se logra el objetivo de presión arterial, debería iniciarse el tratamiento farmacológico.

De igual modo, en pacientes con tensión arterial (TA) mayor de 140/90 mm de Hg debe comenzarse la administración de fármacos antihipertensivos, en adición a las modificaciones en el estilo de vida. En la mayoría de los casos será necesario utilizar varios fármacos antihipertensivos combinados, para lograr la TA estable. En los pacientes con TA sistólica superior a 150 o TA diastólica superior a 100 mm de Hg, debería considerarse la terapia de inicio con 2 fármacos.

Como tratamiento inicial se podrá optar por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), betabloqueantes o diuréticos, si bien se consideran preferibles los 2 primeros. Si el paciente no tolera un IECA, puede sustituirse por un ARA, y viceversa. Los diuréticos a dosis bajas se consideran muy útiles como segundo o tercer fármaco, aunque pueden usarse como fármaco inicial si no existen otros factores de riesgo ni nefropatías. En pacientes con infarto del miocardio reciente, los beta-bloqueadores reducen la mortalidad.^{12,13}

Los calcioantagonistas y alfabloqueantes deben ser considerados fármacos de segunda y tercera línea, respectivamente. No obstante, estos últimos son especialmente apropiados en pacientes con hipertrofia benigna de próstata; en tanto, el diltiazem es adecuado si existe fibrilación auricular crónica.

Respecto a la protección renal:

- En pacientes con diabetes mellitus (DM) de tipo 1 y microalbuminuria o macroalbuminuria, deben considerarse en primer lugar el empleo de IECA, que están indicados incluso en pacientes normotensos.
- En pacientes con DM de tipo 2, HTA y microalbuminuria, puede optarse por la aplicación de IECA o ARA, pues ambos han demostrado detener la progresión hacia macroalbuminuria.
- En pacientes con DM de tipo 2, HTA, macroalbuminuria e insuficiencia renal, están indicados los ARA.^{14,15}

Antiagregación plaquetaria en pacientes con diabetes mellitus

El fenómeno de la trombosis arterial es más prevalente en los pacientes diabéticos, por las alteraciones asociadas en la coagulación, con mayor tendencia a la agregación de las plaquetas y al aumento de la síntesis de tromboxano, conocido vasoconstrictor y proagregante.¹⁶

Los fármacos denominados antiagregantes plaquetarios son aquellos que por diferentes mecanismos de acción consiguen que las plaquetas disminuyan su tendencia a adherirse entre sí y, por tanto, reducen el riesgo de trombosis y episodios vasculares.

Hoy día, en el mercado internacional se dispone del ácido acetilsalicílico (aspirina), el clopidogrel, la ticlopidina, el dipiridamol y triflusal por vía oral, o el abciximab, tirofiban y epifitabida por vía endovenosa. De estos, solo la aspirina y el clopidogrel son recomendados en los pacientes con diabetes mellitus.^{17,18}

- ¿Cómo efectuar la antiagregación plaquetaria en los diabéticos?

La aspirina es el fármaco de primera elección, que ha sido mayormente incluida en estudios. Esta actúa inhibiendo de modo irreversible la enzima ciclooxigenasa 1, y bloquea la síntesis de tromboxano A2 y la agregación plaquetaria.

Ha sido igualmente eficaz tanto en los estudios donde se han utilizado dosis altas (150-325 mg), como en los que se han administrado dosis bajas (75-150 mg), con mayor riesgo de hemorragia en el primer grupo. Sin embargo, la tasa estimada de presentar una hemorragia digestiva es de 2-4 por cada 1 000 pacientes tratados en un período de 5 años, y es ligeramente mayor en sujetos de edad avanzada. Las dosis recomendadas por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) oscilan entre 75 y 162 mg al día.¹⁹

Los efectos adversos de las dosis antiagregantes de la aspirina son, además de la hemorragia digestiva, el ictus hemorrágico, el empeoramiento de la función renal, el síndrome de Reye y la alergia. No se asocia a un incremento del riesgo de hemorragia retiniana o vítrea como pudiera esperarse.

Por otra parte, la tasa estimada de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos es de 0-2 casos cada 1 000 pacientes tratados durante 5 años. No se recomienda el uso rutinario de gastroprotectores, como los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol). Igualmente, se debe considerar el uso de algún gastroprotector en pacientes con mayor riesgo de hemorragia: edad mayor de 60 años, enfermedad ulcerosa, antecedentes de toxicidad gástrica por aspirina o antiinflamatorios no esteroideos; y en quienes necesiten otros fármacos que puedan provocar hemorragia gastrointestinal (corticoides, anticoagulantes orales).^{20,21}

El clopidogrel actúa inhibiendo la agregación plaquetaria inducida por la adenosina difosfatasa, mediante el bloqueo selectivo e irreversible de su receptor de las plaquetas, sin afectar a la ciclooxigenasa como hace la aspirina. La dosis habitual en tratamiento a largo plazo es de 75 mg al día. Como efectos secundarios se han descrito la dispepsia, las náuseas, la diarrea, los trastornos hemorrágicos, la púrpura, la erupción cutánea, la cefalea, los mareos, la neutropenia, la trombocitopenia y la púrpura trombótica trombocitopénica.

- Antiagregación y tratamiento quirúrgico

Si la intervención quirúrgica es menor, pero el riesgo trombótico del paciente es elevado, parece razonable no suspender la medicación.

Cuando al valorar el riesgo/beneficio se decida suspender la antiagregación, dado que los antiagregantes aumentan el tiempo de sangrado, se recomienda suspender la aspirina de 5-7 días antes y el clopidogrel una semana.

- Prevención secundaria

Su objetivo es evitar la aparición de nuevos episodios cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria establecida u otra enfermedad arteriosclerótica (enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica). Al respecto, la Asociación Americana de Diabetes recomienda el uso de 75-162 mg/día de aspirina en todo paciente diabético con antecedente de enfermedad cardiovascular.^{22,23}

Por tanto, es unánimemente aceptado que todo sujeto que ha presentado un episodio cardiovascular debe ser tratado de por vida con un antiagregante.

La Asociación Americana de Diabetes mantiene la recomendación de usar aspirina a dosis de 75-162 mg/día como prevención primaria en aquellos pacientes con diabetes mellitus de tipos 1 y 2 y riesgo cardiovascular elevado, incluidos los mayores de 40 años o los que posean otros factores de riesgo, como antecedente familiar de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia o albuminuria.

No se recomienda el tratamiento con aspirina en los menores de 30 años debido a la falta de evidencias sobre su beneficio, y está contraindicado en los menores de 21 años por el riesgo de desarrollar el síndrome de Reye.^{24,25}

CONCLUSIONES

El control de la hiperglucemia ha indicado reducción de las complicaciones microvasculares, y reduce aunque no tan contundentemente la enfermedad macrovascular. Para disminuir aún más la enfermedad cardiovascular de estos pacientes, se debe tratar los otros factores de riesgo, como la dislipidemia, la hipertensión arterial y el estado protrombótico.

De igual manera, el control de la hiperglucemia en los pacientes diabéticos es complejo debido a que la diabetes de tipo 2 es una enfermedad heterogénea y progresiva; por tanto, se debe educar a los pacientes sobre la evolución natural de la enfermedad, los medicamentos que usarán, las indicaciones, contraindicaciones y precauciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An update coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991; 83(1): 356-62.
2. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24: 987-1003.
3. De Backer G, Ambrosioni E, Borch Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2003; 24(17): 1601-10.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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, or ATP III). *JAMA*. 2001; 285(19): 2486-97.
5. Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease: integrating risk assessment with intervention. *Circulation*. 1999; 100(9): 988-98.
6. Orozco D, Fernandez I, Carratala C. Diabetes y cumplimiento terapéutico. *Medicina Clínica*. 2001; 116(supl. 2): 20-4.

7. Vijan S, Hayward RA, American College of Physicians. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2004; 140(8): 650-8.
8. Orozco Beltrán D, Gil Guillen VF, Quirce F, Navarro Perez J, Pineda M, Gomez de la Camara A, et al. Control of diabetes and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care. The gap between guidelines and reality in Spain. *Int J Clin Pract.* 2007; 61(6): 909-15.
9. Brotons C, Royo Bordonada MA, Álvarez Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al. Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Vascular. *Rev Esp Salud Publica.* 2004; 78(4): 435-8.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2006. *Diabetes Care.* 2006; 29(Supl 1): 4-42.
11. García Navarro D, Orozco Beltrán D, Gil Guillén V, Carratalá Munuera C, Terol Moltó C, Merino Sánchez J. Relación entre cumplimiento farmacológico y grado de control en pacientes con hipertensión, diabetes o dislipemias. *Med Clin (Barc).* 2001; 116(Supl.) 2:26-30.
12. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for the prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002; 324(7329):71-86.
13. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplaetlet Trialists' Collaboration. *BMJ.* 1994; 308(6921):81-106.
14. Colwell JA; American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27(Suppl 1): 72-3.
15. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2008. *Diabetes Care.* 2008; 31(Supl.1): 512-54.
16. ETDRS investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report 14. *JAMA.* 1992; 268(10): 1292-300.
17. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet.* 1998; 351(9118): 1755-62.
18. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A, et al. Primary prevention of cardiovascular events with low dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care.* 2003; 26(12): 3264-72.
19. CAPRIE Steering Committee. A randomised blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996; 348(9038): 1329-39.

20. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med.* 2001; 345: 494-502.
21. Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID, Morris AD. Vascular complications of diabetes. *BMJ.* 2000; 320: 1062-6.
22. Vinocour MV, Tortós JE. Diabetes mellitus, una enfermedad cardiovascular. *Rev Costarr Cardiol.* 2007; 4(1): 36-44.
23. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA.* 2002; 287(3): 360-72.
24. Holmboe ES. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: clinical applications. *JAMA.* 2002; 287(3): 373-6.
25. Ragucci E, Zonszein J, Frishman WH. Pharmacotherapy of diabetes mellitus: implications for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Heart Dis.* 2003; 5(1): 18-33.

Recibido: 15 de septiembre de 2014.

Aprobado: 30 de enero de 2015.

Olga Lidia Pereira Despaigne. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: olpereira@medired.scu.sld.cu