

PROTOCOLOS DIABETES MELLITUS TIPO 2

Coordinador
Ángel Sánchez Rodríguez

CAPÍTULO VII

Complicaciones macrovasculares de la diabetes mellitus tipo 2

M. SÁNCHEZ LEDESMA^a E I. CRUZ GONZÁLEZ^b

^aHospital Clínico Universitario. Salamanca

^bServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Salamanca

INTRODUCCIÓN

La DM2, potenciada por los FRCV asociados, está estrechamente vinculada a la enfermedad vascular.

La expresión clínica evolutiva de la DM2, que conduce a una alta morbimortalidad, es consecuencia de su compromiso vascular y, así, la American Heart Association (AHA) afirma que “desde el punto de vista vascular es muy apropiado decir que la diabetes es una ECV”, y el ATP III (Adult Treatment Panel III) considera la DM como “enfermedad de riesgo”, similar a la presencia de ECV.

En los estudios epidemiológicos se ha identificado DM como el mayor factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular¹⁻³. Cerca del 75-80% de los pacientes con DM muere de causa vascular y el pronóstico de los pacientes con DM que desarrollan enfermedad vascular es mucho peor que el de los pacientes sin diabetes^{4,5}. La afectación vascular incide en vasos grandes y pequeños, habitualmente de forma conjunta, pero en relación al vaso afecto y a su selectiva expresión clínica, se clasifica en macrovascular y microvascular.

La afectación macrovascular se refiere al sistema cardiovascular, al SNC y a la EVP.

La DM compromete el sistema vascular a través de mecanismos etiopatogénicos propios, pero la mayoría de las veces compartidos con otros FRCV, que se asocian de forma habitual (HTA, dislipidemia, inflamación, etc.) y actúan conjuntamente.

Los mecanismos patogénicos intervienen de forma simultánea o secuencial en la afectación cardiovascular y pueden resumirse en los siguientes:

1. Resistencia insulínica (RI)^{6,7}. La hiperinsulinemia y la RI aumentan el riesgo de ECV y aterosclerosis en los pacientes con DM2, además de ser un factor de riesgo potencial en el desarrollo de HTA. Los mecanismos por los cuales la hiperinsulinemia o la RI facilitan la aterosclerosis no están demasiado claros. Se han señalado muchas teorías, incluida la retención de sal inducida por la insulina, el aumento de la proliferación de las células musculares lisas (CML) y, de manera indirecta, la regulación de la homeostasis de las células endoteliales por alteración de los factores de crecimiento, las citocinas y la modulación de mecanismos moleculares a veces contrapuestos (activación de la vía PI3K/Akt que facilita la producción de óxido nítrico [efecto antiaterogénico]/activación de la vía RAS-MAP-kinasa que estimula la producción de CML, la proliferación y migración celular y expresión de moléculas de adhesión [efecto proaterogénico]), que son más activos con altas concentraciones de insulina en los estados de RI⁸.

En el síndrome de RI se asocia una activación del SRA y hay un aumento de PAI-1, dependiente de la concentración de insulina, que facilita la trombosis.

2. Síndrome metabólico (SM). Se asocia en el 80% de los pacientes a DM2, compromete el sistema cardiovascular en múltiples localizaciones y la resistencia a las acciones vasculares de la insulina puede explicar, al menos en parte, las alte-

raciones asociadas con el SM (HTA, ECV, etc.) y sus consecuencias⁹.

3. **Hiperglucemia.** Ha sido considerada como la primera causa de complicaciones microvasculares en los estudios DCCT y UKPDS^{10,11}, pero también para las ECV la hiperglucemia y sus consecuencias son importantes.

Varios mecanismos pueden contribuir a los efectos adversos de la hiperglucemia sobre las células vasculares (activación de la vía de los polioles, aumento de los productos de glicación no enzimáticos, activación de la cascada DAG-PKC, aumento del estrés oxidativo, incremento de flujo vía metabolismo de la hexosamina, inflamación vascular, alteración de la expresión y las acciones de los factores de crecimiento y las citocinas).

No sorprenden estas múltiples implicaciones, ya que el metabolismo de la glucosa y sus metabolitos pueden afectar a múltiples vías celulares¹².

4. **Sistema renina-angiotensina (SRA).** Ejerce un amplio grupo de efectos sobre la homeostasis cardiovascular y el control de la PA, puestos de manifiesto por los muy favorables efectos del bloqueo de este sistema.

Los efectos cardiovasculares del SRA son el resultado de la combinación de sus acciones sistémicas y sus acciones locales/intravasculares. Las acciones sistémicas incluyen el control de la PA y los efectos sobre la sensibilidad a la insulina, el control metabólico y los FRCV circulantes. Los efectos intravasculares del SRA afectan a la remodelación vascular, la inflamación, la oxidación, la trombosis, la fibrosis y las funciones endoteliales, incluidas la permeabilidad y la relajación vascular. Aunque el SRA es una diana terapéutica muy importante en las complicaciones microvasculares y macrovasculares del paciente diabético, otros factores adicionales asocia-

dos a la RI, el control metabólico y la inflamación desempeñan un papel importante en el excesivo riesgo cardiovascular asociado a la DM2¹³.

- Alteraciones de la coagulación. La alta prevalencia y la relativamente rápida progresión de las enfermedades coronaria, cerebral y vascular periférica pueden estar facilitadas por: aumento de la reactividad plaquetaria; incremento de la actividad trombótica que indica un aumento de la concentración y la actividad de factores de coagulación y una disminución de la actividad de factores antitrombóticos y de la capacidad del sistema fibrinolítico, que conduce a una sobreexpresión del PAI-I por el tejido hepático, el tejido adiposo y arterial en respuesta a la hiperinsulinemia, la hiperglucemia y la hipertrigliceridemia^{14,15}.

Adicionalmente, la enfermedad macrovascular parece estar acelerada por un desbalance insulino dependiente en la actividad del sistema proteofibrinolítico dentro de las paredes arteriales, que predispone a la acumulación de matriz extracelular y la disminución de migración de las CML durante la evolución del ateroma, así como al desarrollo de la placa vulnerable y su rotura¹⁶.

- Estrógenos. En estudios epidemiológicos se indica que las mujeres premenopáusicas están protegidas frente a la enfermedad coronaria respecto a los hombres de la misma edad. Esta “definida protección” se pierde gradualmente después de la menopausia, de manera que, hacia la sexta década, mujeres y hombres tienen la misma incidencia de ECV. Estos datos están justificados por el poder protector de los estrógenos. La diabetes abole esta protección femenina y elimina las diferencias de sexo en el riesgo cardiovascular en las mujeres premenopáusicas.

Los estrógenos mejoran la función endotelial al facilitar la síntesis de óxido nítrico a través de la activación de la

NOSe, disminuyen la endotelina I y las moléculas de adhesión, reducen las concentraciones de fibrinógeno y de anti-trombina III y aumentan la actividad del factor VII. Facilitan el catabolismo y el aclaramiento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) a través del aumento del número de receptores en los hepatocitos, disminuyen los receptores hepáticos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y reducen la actividad de la lipasa hepática al elevar los valores de cHDL y aumentar la excreción biliar de colesterol.

Es posible que modulen negativamente la actividad inflamatoria al modificar algunos marcadores (PCR, MMP-9), que aumentan, y pueden activar, en algunas circunstancias, la coagulación mediante la síntesis de anticoagulantes endógenos^{17,18}.

7. **Obesidad.** Habitualmente se asocia a RI, HTA y ECV¹⁹. La obesidad es un FRCV por sí misma, y más aún la de tipo abdominal, aunque la acumulación característica en la persona obesa de otras alteraciones fisiopatológicas que afectan a la ECV, como HTA, DM, dislipidemia y RI, probablemente con seguridad facilita los mecanismos de riesgo.

El tejido adiposo, como órgano endocrino, desempeña un papel central en la regulación de la comunicación intraintra-celular en la inmensa mayoría de los sistemas y órganos humanos. Uno de los fenómenos mejor conocidos es el déficit de adiponectina y su administración contribuye a restaurar la sensibilización a la insulina y prevenir la aterosclerosis, al aumentar la oxidación de los AGL y la excesiva captación de glucosa mediada por la insulina, y disminuir el proceso inflamatorio endotelial asociado al desarrollo de la placa aterosclerótica²⁰.

Hay asociaciones de la obesidad con DM2, SM, RI y comparten, en la disfunción endotelial, vínculos patogénicos (estrés oxidativo, glucotoxicidad, lipotoxicidad e inflamación).

Son múltiples las comorbilidades asociadas a la obesidad; las más relacionadas con el riesgo cardiovascular son las enfermedades endocrinometabólicas (DM2, SM, hipogonadismo hipogonadotrópico, dislipidemia aterogénica, etc.), las ECV (CI, HTA, insuficiencia cardíaca, tromboembolia pulmonar y cardiopatías congénitas) y las enfermedades del aparato respiratorio (HTA pulmonar, Picwick, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, etc.).

8. **Aterosclerosis.** Es un proceso inflamatorio crónico y no un proceso degenerativo que inevitablemente progresa con la edad. La rotura de la placa o erosión, y no el grado de obstrucción vascular, es la causa de la mayoría de los eventos cardiovasculares agudos. La diabetes facilita la progresión del proceso inflamatorio crónico característico de la arteriosclerosis, valorado a través de múltiples estudios experimentales.

La diabetes acelera la secuencia de eventos que van desde la estría grasa a la rotura de la placa. Especial importancia tienen la disfunción endotelial, las anormalidades de la función plaquetaria, la coagulación y la fibrinólisis y las anormalidades cualitativas y cuantitativas de las lipoproteínas y su papel en la formación de las células grasas (y en permitir una respuesta humoral con formación de anticuerpos y complejos inmunes), moduladas a través de la DM, la HTA, la dislipidemia, el SM y otros procesos asociados²¹.

9. **Síndrome metabólico.** Es una situación multifactorial compleja caracterizada por la presencia sucesiva o simultánea en el tiempo de alguno de los siguientes fenómenos: RI, hiperinsulinemia compensadora, tolerancia anómala a la glucosa DM2, dislipidemia aterogénica, incremento de triglicéridos, coleste-

rol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL), partículas pequeñas y densas de cLDL y/o disminución de cHDL, obesidad central o visceral, hiperuricemia, alteraciones de la coagulación y la fibrinólisis, disfunción endotelial y elevación de marcadores inflamatorios²². El concepto de SM, con frecuencia asociado a la DM2, es muy útil en la práctica clínica y una herramienta de trabajo importante en el tratamiento y la prevención de la ECV.

El SM debe diferenciarse de la RI. Ésta es, quizá, el vínculo patológico esencial del SM, pero RI y SM no son equivalentes. La RI se refiere a un mecanismo fisiopatológico. El SM es un término descriptivo de una situación clínica de riesgo cardiovascular y DM2.

- 10. Hipertensión arterial.** Es uno de los factores más importantes del riesgo cardiovascular y es aproximadamente 2 ó 3 veces más frecuente en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos y causante del 85% del exceso de riesgo cardiovascular. Por otra parte, los pacientes con HTA son más proclives a tener DM que la población normotensa en proporción 2-3/1.

La HTA es el segundo componente más prevalente del SM comparado con la obesidad central y se asocia habitualmente al síndrome de RI. La HTA tiene unas características peculiares en el paciente con DM2: aumento de sensibilidad a la sal, expansión de volumen, patrón *no dipper*, aumento de la propensión a proteinuria, hipotensión ortostática y aumento de la PAS aislada²³.

- 11. Dislipidemia.** La hipercolesterolemia y la diabetes son frecuentes en los pacientes con enfermedad aterosclerótica sintomática. La mortalidad cardiovascular aumenta marcadamente con la concentración sérica de colesterol en pacientes con diabetes. Los individuos con DM2 tienen un

cHDL reducido junto con la apoproteína AI. Esta apoproteína remueve el exceso del colesterol de las células de la placa aterosclerótica y, más selectivamente, en los macrófagos, y por tanto su reducción tiene importantes consecuencias²⁴.

El cLDL está elevado por disminución del catabolismo y de su recambio, lo que conduce a la alteración cualitativa de partículas LDL pequeñas, densas, ricas en triglicéridos, más aterogénicas y con más fácil oxidación y glucosilación²⁵.

Los triglicéridos están elevados por aumento de la producción y la disminución del catabolismo con partículas VLDL grandes, ricas en triglicéridos y colesterol, fácilmente glucosiladas en la DM.

Los mecanismos intracelulares y moleculares de interacción lipídica (macrófagos, estría grasa, placa vulnerable, etc.) no es posible tratarlos en este apartado.

12. PPAR y su papel emergente en la biología vascular, inflamación y aterosclerosis. Los PPAR son vías de cruce de metabolismo, inflamación y aterosclerosis y señalan la posibilidad de modular respuestas en todas estas vías²⁶. Si la activación o no de los PPAR limita la inflamación y la aterosclerosis todavía está pendiente de confirmar definitivamente.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN EL PACIENTE DIABÉTICO

La CI es la primera causa de muerte en el paciente diabético y motivo de una significativa morbilidad²⁷. Globalmente, la CI representa el 50% de las causas de mortalidad, que es de 2 a 5 veces más frecuente que en la población no diabética y de 10 a 12 veces mayor en pacientes diabéticos con CI sintomática. El riesgo relativo de muerte es más frecuente en la mujer.

En un estudio finlandés⁵ se puso de manifiesto que los pacientes con DM no insulino dependientes, sin ECV establecida, tienen un riesgo de morbimortalidad cardiovascular similar al de los pacientes no diabéticos que han tenido un IAM, y este riesgo era estable tras ajustar por edad, sexo y FRCV. En estudios posteriores se señaló una caracterización no tan selectiva.

Si se asocia nefropatía diabética, aumenta significativamente la prevalencia de la CI.

Antes de aparecer una DM clínicamente sintomática, es preciso recordar que suele haber un largo período de latencia, con distintos factores de riesgo intercurrentes, donde empiezan a desarrollarse las complicaciones macrovasculares; a veces, la CI ya está presente en el momento del diagnóstico de la DM¹¹. En otras ocasiones, la manifestación clínica de una CI es el primer aviso de un paciente diabético. En la DM2, la CI tiene las características clinicobiológicas de ser más frecuente, más temprana, más grave y con mayor morbimortalidad que en el paciente no diabético, lo que limita su esperanza y calidad de vida.

FORMAS CLÍNICAS DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

1. Hay una forma clínica bien definida como CI silente, expresión biológica de enfermedad sin clínica selectiva y a veces con pruebas de registro patológicas. La isquemia miocárdica asintomática y el IAM son más frecuentes en los diabéticos y la prevalencia global se estima en un 10-20% frente al 1-4% de los pacientes no diabéticos²⁸.

Se ha señalado que la isquemia miocárdica silente en el diabético es consecuencia de la aterosclerosis coronaria acelerada y que la proporción de isquemia silente, en relación con la sintomática, no está aumentada en la DM2.

Se han valorado diversas explicaciones para justificar la posible ausencia de dolor en la CI del paciente diabético, incluidos diferentes patrones de sensibilidad al dolor o la presencia de neuropatía autonómica que conduce a la denervación sensitiva.

En relación con su alta prevalencia, se han intentado algunos consensos sin que haya ninguno definido para un cribado ideal de CI en el paciente diabético.

La ADA y la American Heart Association (AHA) diseñaron un consenso para establecer qué pacientes diabéticos deberían estudiarse y cuáles serían las pruebas complementarias que se deberían realizar de cara a la prevención de la CI en función de determinados datos^{29,30}: síntomas cardíacos típicos o atípicos; ECG en reposo con hallazgos indicativos de CI; enfermedad periférica o carotídea oclusiva; estilo de vida sedentario, edad superior a 35 años y posibilidad de realizar ejercicio físico; dos o más de los siguientes factores asociados: colesterol total > 240 mg/dl, cLDL > 160 mg/dl o cHDL < 35 mg/dl; PA > 140/90 mmHg; fumador; historia familiar de enfermedad coronaria prematura; microalbuminuria o macroalbuminuria.

Se ha indicado que en los pacientes diabéticos trasplantados con CI, mayores de 45 años, fumadores o con alguna alteración electrocardiográfica básica se realice un estudio hemodinámico.

2. Angina estable e inestable. Cualquier tipo de angina es más frecuente en los diabéticos; también en ellos es peor la respuesta a los nitritos y resultan más frecuentes las complicaciones³¹.

La angina de esfuerzo es un síndrome común de CI en el diabético, y la clínica y las pruebas complementarias deben utilizarse con los mismos objetivos, aunque éstos sean más estrictos para el paciente diabético. Los objetivos terapéuticos se marcan en la misma forma que el paciente no diabé-

tico, tratando de manera uniforme todos los FRCV. La diabetes es un factor independiente de mal pronóstico en la trombólisis³².

3. Infarto agudo de miocardio. Los síntomas de IAM en la DM son generalmente los clásicos y el dolor torácico es la manifestación predominante. Sin embargo, el IAM indoloro es más frecuente en el diabético o puede manifestarse con sintomatología atípica: malestar, sudación (que puede confundirse con hipoglucemia), náuseas o vómitos, disnea o síncope (el 30-40% en los pacientes diabéticos frente al 6-15% en los enfermos no diabéticos).

Los criterios diagnósticos son los mismos que señalan la OMS, SEC y ACCC: dolor torácico típico o atípico, cambios electrocardiográficos y elevación progresiva de las enzimas cardíacas y la troponina³¹⁻³³.

Las determinaciones enzimáticas seriadas, los estudios de medicina nuclear o la ecocardiografía no han demostrado mayor extensión del infarto en el paciente diabético, aunque la insuficiencia cardíaca y el shock cardiogénico son más frecuentes y graves en los diabéticos.

Muchas veces hay que tener en cuenta la presencia de una miocardiopatía diabética previa, asociada habitualmente a disfunción diastólica.

La mortalidad del IAM es mayor y más temprana en el paciente diabético, no está en relación con el tamaño del infarto y en general es independiente del control de los otros factores de riesgo. La mortalidad media es del 4-6%, frente al 2,5-3% de la población no diabética, y es mayor en la mujer.

En el estudio DIGAMI se demostró en nuestro medio que los factores fundamentales que facilitaban la mortalidad eran la edad, la insuficiencia cardíaca previa y la gravedad del estado metabólico en el momento del ingreso³².

La mortalidad a los 30 días era más alta en los diabéticos tratados con insulina (12,5%) que en los no tratados (9,7%) y los no diabéticos (6,2%) (estudio GUSTO I)³³.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

El tratamiento de la CI del paciente diabético es similar al del no diabético, con los siguientes puntos básicos^{29,31,34}:

- Es fundamental el control intensivo de todos los FRCV.
- El control glucémico de la fase aguda con insulina mejora la evolución (atenúa la oxidación de los AGL que comprometen la glicólisis en territorio isquémico y no isquémico).
- Es un tratamiento trombolítico similar aunque con mayor riesgo relativo.
- El control del SRA y, por tanto, el tratamiento con sus inhibidores reduce significativamente la mortalidad en pacientes que sobreviven a un IAM con disfunción ventricular sistólica.
- Los bloqueadores beta son eficaces para reducir el reinfarto y la muerte súbita.
- La aspirina es eficaz en prevención secundaria como antiagregante y probablemente tenga alguna utilidad en algunos supuestos en prevención primaria.
- Los antagonistas de las glucoproteínas IIb/IIIc tienen su valor en el tratamiento de la angina inestable.
- Los pacientes diabéticos en los que se realiza revascularización tienen mayor morbilidad y mortalidad, y este riesgo está más asociado al sexo femenino, la extensión y la gravedad del proceso, la alteración de la función ventricular izquierda y la alteración de la función renal.

MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA

Es una disfunción ventricular que se expresa en los pacientes diabéticos, con independencia de otra causa reconocida, mediada por una serie de factores etiopatogénicos (genéticos, RI, alteraciones biometabólicas, alteraciones estructurales, neuropatía autonómica, etc.) que, por distintos mecanismos, facilitan la disfunción ventricular³⁵.

Su patogenia es incierta pero en su presentación y evolución participan la enfermedad de pequeño vaso, la fibrosis intersticial, los cambios microvasculares, las alteraciones metabólicas y la HTA³⁶.

Son datos indicativos de este proceso el hallazgo, en pacientes diabéticos, de mayor masa ventricular izquierda, el engrosamiento de la pared y la rigidez arterial.

Funcionalmente puede presentarse como insuficiencia cardíaca con disfunción diastólica o disfunción sistólica. La disfunción diastólica es más característica en la mujer y la disfunción sistólica es más frecuente en pacientes jóvenes con historia de CI o HTA mal controlada de forma prolongada³⁷.

En el diagnóstico se valoran los mismos criterios y procedimientos de la insuficiencia cardíaca no diabética.

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Representa la vía final común de la alteración cardiovascular diabética y es de 2 a 5 veces más frecuente que en la población normal.

La prevalencia de la insuficiencia cardíaca en el diabético es alta y mucho más frecuente si se relaciona con la CI y la HTA.

La DM es un proceso que facilita la IC, y ésta es, a su vez, un estado de RI que facilita la aparición de DM a través de la acti-

vación del SRA y el sistema nervioso simpático (SNS). En estudios poblacionales se ha demostrado que del 15 al 25% de los pacientes con IC son diabéticos y el 25-30% de los pacientes diabéticos son hospitalizados por esta causa³⁸.

En el estudio Framingham, los pacientes diabéticos varones multiplicaban por dos la presencia de IC y en las mujeres era cinco veces más frecuente comparada con los no diabéticos.

Hay relación con el control metabólico y determinados parámetros biológicos: un 1% de aumento de HbA_{1c} supone un riesgo de IC del 8-12% y un riesgo de hospitalización del 16%.

Las causas asociadas más frecuentes de IC son la CI y la HTA, la duración de la diabetes, la edad, la presencia de enfermedad arterial periférica (EAP), el aumento de la creatinina y la microalbuminuria³⁸⁻⁴⁰.

La IC en la DM se debe con frecuencia a una disfunción combinada, sistólica y diastólica, a veces difíciles de diferenciar clínicamente.

La IC tiene en el diabético peor pronóstico, al menos con similar disfunción sistólica.

No se han demostrado diferencias significativas en el esquema terapéutico de la IC del diabético, aunque hay un mayor beneficio cuando se asocian inhibidores del SRA, bloqueadores beta y antialdosterónicos (estudios PRESERVE Y CHARM). El beneficio parece mayor en términos absolutos con ARA II.

Los IECA deben prescribirse en todos los pacientes con IC y función sistólica deprimida, con independencia del grado de IC, su etiología y la presencia o no de diabetes, ya que mejoran los síntomas, la calidad de vida, el estadio clínico y el riesgo de muerte y hospitalización.

Los bloqueadores beta tienen una gran seguridad y eficacia en pacientes con IC grave, con o sin diabetes, y los bloqueadores beta de tercera generación mejoran la sensibilidad a la insulina y no inducen cambios desfavorables en el perfil glucémico. Todos los pacientes que han experimentado un IAM, con independencia del estado de la función ventricular, deben recibir un bloqueador beta en dosis plenas.

Los diuréticos son esenciales en el tratamiento sintomático de la IC congestiva y el beneficio es muy favorable comparado con los pequeños efectos desfavorables en el paciente diabético. Los antialdosterónicos han demostrado reducir la mortalidad un 15%.

La indicación de digoxina está reservada para pacientes con IC sintomática, tras recibir diuréticos, IECA y bloqueadores beta. La mujer diabética con IC tiene mayor sensibilidad a digoxina.

En la IC con disfunción diastólica deben cumplirse los objetivos de control estricto de la PA y la frecuencia cardíaca. Bloqueadores beta, IECA/ARA II y antagonistas del calcio mejoran los síntomas y no se ha demostrado la utilidad de la digital. El uso de diuréticos queda limitado a la presencia de sobrecarga de volumen o edemas.

Respecto al pronóstico, es peor en la disfunción sistólica y no hay estudios bien definidos de mortalidad en la IC con disfunción diastólica. En general, el pronóstico de la IC en el diabético multiplica por cuatro la mortalidad frente a la población no diabética.

El trasplante cardíaco tiene resultados similares en enfermos diabéticos y no diabéticos.

DIABETES MELLITUS Y ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Tanto la DM1 como la DM2 son importantes factores de riesgo para la ECV en todos sus tipos isquémico (transitorio o establecido), lacunar, trombótico y hemorrágico. Su presencia aumenta el riesgo de un primer episodio vascular o un episodio recurrente dos o tres veces respecto a la población no diabética⁴¹.

Los mecanismos etiopatogénicos que facilitan la afectación macrovascular cerebral son comunes a la enfermedad vascular (ya reseñados) y los factores precipitantes son la afectación cardíaca, la HTA y la presencia de alteraciones vasculares previas (microaneurismas).

La DM predispone a ateromas intracraneales de vasos de grande, mediano y pequeño tamaño. Es un factor de riesgo independiente para el ACV trombótico en todas las edades, observándose con frecuencia en las necropsias engrosamiento de la íntima y la media y estenosis carotídea significativa⁴².

El territorio vascular afectado con más frecuencia es el sistema carotídeo y selectivamente el territorio de la arteria cerebral media. Los infartos lacunares son más frecuentes en los pacientes diabéticos, en especial en el territorio vertebrobasilar.

Las hemorragias más frecuentes se localizan en los núcleos grises de la base y en la zona cerebelosa. Con frecuencia se hacen intraventriculares, lo que aumenta su riesgo.

Con frecuencia, la DM se manifiesta en el seno de un ACV. Está bien definida la relación de DM, ITG y ACV agudo⁴³.

El riesgo de ACV está muy relacionado, como puso de manifiesto el estudio UKPDS, con las cifras de PA, especialmente la PAS.

Clínicamente, en las mismas condiciones, los pacientes con DM2 tienen episodios vasculares cerebrales más frecuentes, más gra-

ves en extensión y en manifestaciones clínicas y de peor pronóstico y recuperación.

El deterioro neurológico puede reflejar una progresión natural del ACV inicial, pero puede estar modificado por el daño isquémico de variables fisiológicas como la glucemia, la temperatura y la PA.

El tratamiento es el mismo que para el paciente no diabético y debe asociar el tratamiento intensivo de todos los FRCV. Es necesario establecer un control glucémico correcto pero, a pesar de la mejoría del control glucémico, puede no observarse una reducción de la progresión del ACV.

Respecto al uso de antidiabéticos orales, se ha observado que el tratamiento oral con metformina redujo la mortalidad por todas las causas un 36% y el ACV un 30%.

El control de la PA en fase aguda del ictus debe ser progresivo y no excesivamente brusco; en pacientes tratados con IECA se ha conseguido una reducción del riesgo de ictus del 12%.

La reducción conjunta de la PA y la hiperglucemia simultáneamente reduce el riesgo de ACV y parece demostrarse que los beneficios del tratamiento antihipertensivo pueden extenderse más allá de un simple control de la PA.

La reducción de la PA con ramipril (10 mg) puede ser modesta, pero el riesgo relativo de cualquier ACV se redujo un 32% y el riesgo de ACV fatal un 61% (estudio HOPE). Algunos IECA, como perindopril asociado al diurético indapamida, reducen el riesgo relativo de ACV un 43% respecto al tratamiento individual, que disminuyó el riesgo en un porcentaje no significativo de un 5% (estudio PROGRESS)^{44,45}.

En pacientes que hayan presentado algún episodio previo de ACV, la indicación de antiagregación es clara y se ha estimado una reducción de ictus sucesivos del 23%.

Si el ACV es de origen cardioembólico, la anticoagulación es obligada, salvo contraindicación selectiva.

En caso de indicar tratamiento trombolítico, el riesgo de hemorragia fatal y no fatal aumenta a los 7 y 10 días de tratamiento.

Respecto a un factor muy definido en el riesgo cardiovascular como es la dislipidemia, no hay datos epidemiológicos consistentes en la asociación DM-dislipidemia-ACV, tanto en su presentación como en su tratamiento, aunque el estudio HPS (20-536 pacientes de 40-80 años aleatorizados a tomar sinvastatina 40 mg/día durante 5 años) pudo demostrar reducción del 25% de eventos cardiovasculares mayores en todos los tipos de pacientes, incluidos los diabéticos⁴⁶.

La DM es un factor mayor de riesgo para el ACV y la demencia postictus, y en los diabéticos es más frecuente la demencia vascular y la enfermedad de Alzheimer, y más aún en los tratados con insulina.

ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

La EAP se define como el conjunto de signos, síntomas o test anormales invasivos en una o las dos piernas, atribuible a enfermedad arteriosclerótica obstructiva asociada o no a DM.

En varios estudios poblacionales se ha demostrado que la DM es un fuerte factor de riesgo para la EAP y que los pacientes diabéticos desarrollan EAP tres veces más que la población general, y en todos aumenta con la edad⁴⁷.

Las características de la enfermedad arteriosclerótica asociada a la DM en las extremidades inferiores son: afectación arteriosclerótica más temprana, extensa y difusa; mayor presencia de factores de riesgo concomitantes; presencia de isquemia silente o con

menor expresión clínica; mayor impacto de la DM como factor de riesgo en la mujer; afectación microvascular asociada; y peor pronóstico⁴⁸.

Aproximadamente uno de cada tres diabéticos tiene semiología de claudicación intermitente, con una relación no definida entre pacientes sintomáticos, asintomáticos y posibilidades de registro, como se demostró en el estudio UKPDS. La prevalencia fue del 2,7% a los 6 años. En el estudio Framingham, la *odds ratio* (OR) para EAP fue de 2,3 en los diabéticos frente a los no diabéticos, y el riesgo relativo de presentar vasculopatía periférica atribuible a la DM resultó mayor en la mujer diabética, en la que se multiplica por 8 o por 10³. La prevalencia global de la EAP, ajustada por edad y sexo, oscila entre el 5,5 y el 26,7%, y en una población entre 50 y 70 años, fumadores o diabéticos, la prevalencia media es del 27%⁴⁹.

Aproximadamente, el 40-60% de las amputaciones en las extremidades inferiores se realiza en diabéticos y al 85% de éstas le preceden úlceras en el pie (pie diabético), donde se asocian a pérdida de la sensibilidad, disfunción motora, disfunción autonómica y enfermedad microvascular.

La EAP está ligada estrechamente a enfermedad oclusiva en otros territorios arteriales y es un fuerte predictor de morbimortalidad cardiovascular. Los factores de riesgo que se asocian a la EAP, además de la DM, son el tabaco, el SM, la HTA, la dislipidemia, las situaciones de hipercoagulabilidad congénita o adquirida, la homocisteína asociada a déficit de folatos y B₁₂, y la arteriosclerosis evolutiva de extremidades inferiores.

No hay datos absolutos selectivos para definir el curso agresivo de la EAP en el diabético. Sin embargo, un remodelado vascular alterado, la dificultad en la formación de colaterales, la calcificación temprana que altera la expansión compensadora de la pared vascular asociada a la disfunción endotelial, la participación de citocinas, los factores de crecimiento, las moléculas de adhe-

sión y una microcirculación anormal facilitan la afectación vascular temprana y grave del enfermo diabético.

La presentación clínica es una sucesión de signos y síntomas con aumento progresivo de gravedad: claudicación intermitente, dolor en reposo y ulceración, distribuidos en tres categorías: paciente asintomático con pulsos muy débiles, paciente con claudicación y paciente con pie diabético y signos de isquemia crítica con dolor en reposo, úlceras dolorosas y gangrena.

El pie diabético es un proceso frecuente condicionado por la neuropatía periférica y sin consecuencias y por la isquemia arterial periférica. La complicación más importante de la neuropatía diabética es la ulceración del pie⁵⁰.

Representa una de las causas más comunes de ingreso hospitalario de estos pacientes y un 25% requiere control asistencial.

Del 5 al 10% de los pacientes diabéticos tiene un pie ulcerado y un 1% puede requerir amputación, 15 veces más frecuente que en la población no diabética⁵¹.

La exploración clínica habitual y repetida y la exploración neurológica y vascular temprana por métodos tan sencillos como el monofilamento de Semmes-Weinstein o el ITB son básicas en el paciente diabético.

Los factores de identificación de un “pie diabético en riesgo” son úlcera previa, neuropatía periférica somática o autonómica, deformidad del pie, callos en los lugares de presión y la asociación a nefropatía y retinopatía.

Los indicadores clínicos de pie diabético en riesgo son la deformidad del pie, la neuropatía y la isquemia ya referidas.

Es importante identificar procesos asociados que aumentan el problema del pie diabético: infección por hongos de las uñas y la piel, uña incarnata, eccema, psoriasis y ulceración varicosa.

Wagner clasificó las características clínicas de las úlceras del pie para un tratamiento común en grados de 0 a 5 (sin úlcera, úlcera superficial, profunda con celulitis, profunda con afectación ósea o abscesos, gangrena localizada y gangrena difusa) y los factores que se deben valorar en presencia de una úlcera diabética son: lugar, profundidad, exudado, presencia de infección y grado de isquemia⁵².

Se ha de establecer un cuidado multidisciplinario y decidir conjuntamente la indicación quirúrgica⁵³.

El tratamiento médico⁵⁴ implica el tratamiento intensivo de todos los FRCV, comenzando por la modificación de los estilos de vida. Deben recibir también tratamiento antiagregante y, en un intento de aliviar el síntoma principal de dolor y la claudicación, pueden asociarse pentoxifilina y cilostazol.

La revascularización requiere un estudio previo por métodos no invasivos y posterior angiografía.

Otras técnicas (cámara hiperbárica, etc.) están indicadas en casos muy selectivos.

Bibliografía

1. Grundy SM, Benjamin IJ, Chait A. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100:1134-46.
2. Third Report of the National Cholesterol Education Program. NCEP Adult Treatment Panel. NIH Publication n.º 1. 3670. 2001.
3. Villar F, Banegas JR, De Mata Donado J, et al. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Sociedad Española de Arteriosclerosis.

4. Nathan DM, Meiggs J, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is or is it? *Lancet*. 1997;350 Suppl 1:S14-9.
5. Haffner SM, Lehto S, Rönömaa T, et al. Mortality for coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
6. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, et al. for The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation*. 1996;93:1809-17.
7. Ruige JB, Ascendelft WJ, Dekker JM, et al. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation*. 1998;97:996-1001.
8. Jiang ZJ, He Z, King BL, et al. Characterization of multiple signalling pathways of insulin in the regulation of vascular endothelial growth factor expression in vascular cells and angiogenesis. *J Biol Chem*. 2003;278:31964-71.
9. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome and coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:2696-8.
10. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;239:977-86.
11. The UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonilureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
12. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18:258-68.

13. Feener EP. The rennin-angiotensin system in diabetic cardiovascular complications. En: Johnston MT, Veves A, eds. Diabetes and cardiovascular disease. Totova NJ: Humana Press; 2001.
14. Yamada T, Sato A, Nishimori T, et al. Importance of hypercoagulability over hyperglycemia for vascular complication in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000;49:23-31.
15. Sobel BE. Coronary artery disease and fibrinolysis: from the blood to the vessel wall. *Thromb Haemost*. 1999;82:8-13.
16. Doggen CJ, Cats WM, Bertina RM, et al. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors. *Circulation*. 1998;24:1037-41.
17. Sullivan JM, Fowlkes LP. The clinical aspects of estrogen and cardiovascular system. *Obstet Gynecol*. 1996;87:36S-43S.
18. Mendelsohn ME. Mechanisms of estrogen action in the cardiovascular system. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2000;74:337-43.
19. Steimberg HO, Chaker H, Learning R, et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1996;97:2601-10.
20. Arner P. Insulinresistance in type 2 diabetes. Role of adiponines. *Curr Mol Med*. 2005;5:333-9.
21. Gerrity RG, Natarajan R, Nadler JL. Diabetes induced accelerated atherosclerosis. *Diabetes*. 2001;50:1654-65.
22. Ferramini E, Haffner SM, Mitschell BD, et al. Hyperinsulinaemia: the key of a cardiovascular syndrome and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991;34:416-22.
23. Sowers JR, Epstein M, Frohlic ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*. 2001;37:1053-9.

24. Dunn FL. Hyperlipidaemia in diabetes. *Diabetes/Metabolism Rev.* 1990;6:47-61.
25. Anotin MA, Krauss RM. LDL density and diabetes. *JAMA.* 1995;273:115.
26. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Role of PPARs in health and disease: *Nature.* 2000;405:421-4.
27. Kannel WB, McGee D. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care.* 1979;2:120-6.
28. Margolis JR, Kannell WS, Feinleib J, et al. Clinical features of unrecognised myocardial infarction-silent and asymptomatic. *Am J Cardiol.* 1983;32:1-7.
29. ADA Consensus Development Conference on the diagnosis of coronary heart disease in people of diabetes. *Diabetes Care.* 1998;2:1551-9.
30. Lager A, Freeman DR, Josse RG, et al. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 1991; 67:1073-8.
31. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:970-1062.
32. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, et al. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. *Circulation.* 1999;99:2626-32.
33. Mack HH, Moliteno DM, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic area of acute myocardial infarction. GUSTO I investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:171-9.

34. Bestrand ME, Simons M, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. *Eur Heart J*. 2002;23:1809-40.
35. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007;115:3213.
36. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation*. 2007;116: 434.
37. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1548.
38. Bertoni AG, Hundley WG, Messing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:699.
39. Timmis AD. Diabetic heart disease: clinical considerations. *Heart*. 2001;85:463-9.
40. Reis SE, Holubkov R, Edmundowicz D, et al. Treatment of patients admitted to the hospital with congestive heart failure: speciality related disparities to practice patterns and outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:733-8.
41. Kannell WB, McGee D. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care*. 1979;2:120-6.
42. Wolf PA, Kannel WB, Verter J. Current status of risk factor for stroke. *Neurol Clin*. 1993;1:330-1.
43. Countinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and cardiovascular events. *Diabetes Care*. 1999;22:233-40.
44. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *N Engl J Med*. 2000;34:53.

45. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6.105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
46. MCR/BHF Heart Protection Study of Cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
47. García MJ, McNamara PM, Gordon F, et al. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes*. 1984;23:105-11.
48. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al. Peripheral arterial disease in people of diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:3333-41.
49. Adler AI, Neil A, Stratton IM. UKPDS 59. *Diabetes Care*. 2002;25:894-9.
50. Young MJ, Veyes A, Boulton AJM. The diabetic foot: aetiopathogenesis and management. *Diabetes Metab Rev*. 1993;9:109-27.
51. Murria HJ, Boulton AJM. The pathophysiology of diabetes foot ulceration. *Clin Pediatr Med Surg*. 1995;12:1-17.
52. Wagner FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle*. 1991;2:64-122.
53. Giurini JM, Roseblum BI. The role of foot surgery in patients with diabetes. *Clin Pediatr Med Surg*. 1995;12:119-27.
54. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, et al. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 1994;331:854-60.