

Factores de Riesgo Cardiovascular en el Paciente Diabético

Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas

Edición 2004

Coordinador:
M. Serrano Ríos



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA



Factores de Riesgo Cardiovascular en el Paciente Diabético

Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas

Edición 2004

Coordinadores: M. Serrano Ríos

© De los textos: los autores, 2004

Coordinación editorial:

Jarpyo Editores

Antonio López Aguado, 4

28029 Madrid

e-mail: editorial@jarpyo.es

ISBN: 84-88992-85-8

Depósito Legal:

Reservados todos los derechos de edición. Se prohíbe la reproducción total o parcial de los artículos, material fotográfico, dibujos o cuadros contenidos en el presente libro, ya sea por medio mecánico, de fotocopia o sistema de grabación, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright.

Prólogo



La diabetes mellitus tipo 2 poligénica y multifactorial, está asociada comúnmente a obesidad visceral, hipertensión arterial, dislipidemia y otros trastornos (de la coagulación, fibrinólisis, proinflamatorios,...), tiene dos defectos fisiopatológicos: resistencia tisular (músculo estriado, hígado, tejido adiposo) a la acción de la insulina, y deficiente o insuficiente capacidad secretora de insulina por la célula beta.

Globalmente la diabetes mellitus tipo 2 representa entre el 80 y 90 por ciento o más de todos los casos de diabetes. La prevalencia general de diabetes tiene caracteres de pandemia, con una cifra estimada de casos conocidos en el mundo de 130 millones en el año 2000 y una previsión de más de 250 (quizá 300) millones para el año 2025. Lo que en España representaría 3,5-4,5 millones de supuestos diabéticos, y quizá más de un millón de ellos estrictamente insulín dependientes del tipo 1.

Este incremento es de una importancia sociosanitaria y económica enorme por la frecuencia y gravedad de las complicaciones "tardías" de la diabetes mellitus consecutivas a la hiperglucemia crónica (glucotoxicidad) y alteraciones metabólicas asociadas (glicación proteica, lipotoxicidad). Son las más graves: la enfermedad microvascular (retina, riñón), la macrovascular aterosclerótica y las neuropatías múltiples somático-sensitivas. Así, la diabetes mellitus tipo 1 es el primer motivo de insuficiencia renal crónica y de ceguera adquiridas, y ambos tipos de diabetes son la causa más frecuente del infarto de miocardio o de la amputación no traumática de las extremidades inferiores. La diabetes mellitus, en general (y la tipo 2 en particular) es la primera causa de morbilidad de causa cardiovascular. Los costes individuales, sociales y económicos son enormes tanto en Europa (como quedó patente en el estudio COST) como en EE.UU., y por tanto representa un problema prioritario para cualquier sistema público de salud.

El paciente diabético presenta a menudo estos tipos de alteraciones vasculares antes incluso de ser reconocida su enfermedad. De hecho, 5 de cada 10 pacientes con diabetes del adulto (la tipo 2, la más frecuente) no están diagnosticados y más de la mitad tienen complicaciones cardiovasculares que pudieran ser prevenidas o retrasadas mediante un diagnóstico precoz.

Ante estos eventos, resulta totalmente obligado el diagnóstico más precoz posible frente a la diabetes mellitus y máxime cuando ésta puede ser prevenida, en personas susceptibles, de forma eficaz; también en los pacientes que ya tienen un diagnóstico de diabetes, se puede hacer mucho por su salud y mediante un tratamiento global que contribuya decisivamente a mantenerles libres de complicaciones y con buena calidad de vida.

Manuel Serrano Ríos
Catedrático de Medicina Interna y
Coordinador del Grupo de Trabajo de Obesidad-Diabetes Mellitus
de la Sociedad Española de Medicina Interna.

Comisión redactora

R. Gómez Blasco

Unidad de Diabetes y Lípidos
Servicio de Medicina Interna II
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

JL. González Sánchez

Unidad de Diabetes y Lípidos
Servicio de Medicina Interna II
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

M. Serrano Ríos

Catedrático de Medicina Interna y
Coordinador del Grupo de Trabajo
de la SEMI.

P. Conthe

Medicina Interna
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón. Madrid

E. Visus

Medicina Interna
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón. Madrid

C. Jiménez Navarro

Médico Residente
Servicio Medicina Interna
Hospital Universitario de la
Princesa. Madrid

C. Sánchez Luis

Médico Residente
Servicio Medicina Interna
Hospital Universitario de la
Princesa. Madrid

C. Suárez Fernández

Jefe de Sección
Servicio Medicina Interna
Hospital Universitario de la
Princesa. Madrid

F. Meco

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital de Bellvitge
L' Hospitalet de Llobregat.
Barcelona

X. Pintó

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital de Bellvitge
L' Hospitalet de Llobregat.
Barcelona

JL. Herrera Pombo

Jefe de Servicio de Endocrinología.
Profesor Titular
de la Fundación Jiménez Díaz.
Universidad Autónoma. Madrid

J. Cabezas-Cerrato

Catedrático de Medicina
(Departamento de Medicina) y
Jefe del Servicio de Endocrinología y
Nutrición del Hospital Clínico
Universitario de Santiago.
USC y SERGAS.

P. Pérez-Martínez

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis,
Hospital Universitario Reina Sofía.
Córdoba. España

J. López-Miranda

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis,
Hospital Universitario Reina Sofía.
Córdoba. España

F. Pérez Jiménez

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis,
Hospital Universitario Reina Sofía.
Córdoba. España

F. Escobar-Jiménez

Jefe de Servicio. Catedrático de
Medicina
Servicio de Endocrinología y
Nutrición Clínica. Hospital
Universitario San Cecilio.
Facultad de Medicina de Granada

F. Escobar Gómez-Villalba

Becario del Departamento
de Medicina.
Servicio de Endocrinología y
Nutrición Clínica. Hospital
Universitario San Cecilio.
Facultad de Medicina de Granada

PJ. López Ibarra

Adjunto Clínico
Servicio de Endocrinología y
Nutrición Clínica. Hospital
Universitario San Cecilio.
Facultad de Medicina de Granada

MM. Campos Pastor

Profesora Titular. Departamento de
Medicina

Servicio de Endocrinología y
Nutrición Clínica. Hospital
Universitario San Cecilio.

Facultad de Medicina de Granada.

A. Sánchez Rodríguez

Presidente de SEMI.
Catedrático de Medicina Interna
Servicio de Medicina Interna I
Hospital Universitario de
Salamanca

D. Vicente Mérida

Servicio de Medicina Interna I
Hospital Universitario de
Salamanca

C. González Maroño

Servicio de Medicina Interna I
Hospital Universitario de
Salamanca

JA. Martín Oterino

Servicio de Medicina Interna I
Hospital Universitario de
Salamanca

M^a. Sánchez Ledesma

Servicio de Medicina Interna I
Hospital Universitario de
Salamanca

JC. Hernández García

Servicio de Medicina Interna I
Hospital Universitario de
Salamanca

Índice

1. Definición y clasificación de la diabetes mellitus. Síndrome metabólico: definición y clasificación. Concepto de síndrome metabólico	9
2. Epidemiología de los factores de riesgo cardiovascular en el paciente con diabetes mellitus.	27
3. Protocolo de estudio y evaluación del riesgo cardiovascular en el paciente con diabetes mellitus tipo 2	51
4. Diabetes y corazón: Repercusión cardiovascular de la diabetes mellitus tipo 2	63
5. Hipertensión arterial en el paciente diabético. Importancia, objetivos actuales y evidencia disponible	91
6. Dislipemias en el paciente diabético: importancia, objetivos actuales y evidencias disponibles	107
7. Últimas aportaciones en la aproximación diagnóstica del riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus	131
8. Estrategias no farmacológicas de prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico	159
9. Estrategias farmacológicas en la prevención y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones	185
10. Intervención múltiple de prevención y tratamiento. objetivos específicos según los factores de riesgo cardiovascular . .	201

Definición y clasificación de la diabetes mellitus. Síndrome metabólico: definición y clasificación.

Concepto de síndrome metabólico

R. Gómez Blasco, J.L. González Sánchez,

M. Serrano Ríos*.

*Unidad de Diabetes y Lípidos. Servicio de Medicina Interna II.
Hospital Clínico San Carlos . Madrid*

** Catedrático de Medicina Interna y Coordinador del Grupo de Trabajo de la SEMI*

1

Parte I

Definición y clasificación de la diabetes mellitus

Definición

La diabetes mellitus (DM) es una de las patologías más frecuentes a las que se enfrentan los médicos de familia, internistas y endocrinólogos en la clínica diaria. Su importancia en la salud pública radica de una parte en la aparición de complicaciones agudas de carácter metabólico bien conocidas, con una semiología florida de debut inmediato y de consecuencias sanitarias/socioeconómicas, tanto más graves cuanto mayor sea el tiempo de respuesta desde el establecimiento del diagnóstico; y de otra con la presencia de las temidas complicaciones crónicas de evolución tórpida, aparición lenta y clínica insidiosa, que son las responsables en mayor medida de la morbilidad que acompaña a esta enfermedad (microvasculares: retinopatía; nefropatía. Macrovasculares ateroscleróticas: cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, vasculopatía periférica. Neuropatías: somáticas y autonómicas). Además, el papel primordial que tiene la DM en el desarrollo de la aterosclerosis, y por ende su responsabilidad en la morbilidad por patología cardiocirculatoria, la ha convertido en uno de los factores de riesgo que requiere un diagnóstico más precoz y, desde luego, un rápido y adecuado tratamiento.

La etiopatogenia de la DM es multifactorial y poligénica, resultante de las complejas interacciones entre genes y factores ambientales, lo que sirve de base para las nuevas pautas de clasificación.

Esta entidad nosológica agrupa un conglomerado de síndromes que comparten una característica común, la hiperglucemia. Dicha alteración metabólica se presenta en distintos grados dependiendo de su etiopatogenia, ya que en los diversos síndromes pueden presentarse anormalidades tanto en la producción de la insulina (absoluta o relativa), como también en la sensibilidad periférica para la acción de la misma (insulinorresistencia), lo que adquiere un protagonismo esencial en el conglomerado de entidades que constituyen el síndrome metabólico. En la DM se altera de manera fundamental el metabolismo de los hidratos de carbono, pero no de forma exclusiva, ya que también se ven afectados los de las proteínas y los lípidos.

El diagnóstico es fácil y rápido cuando se presentan los síntomas cardinales de manera florida (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, cansancio, visión borrosa), acompañados de hiperglucemia. Sin embargo, en muchas ocasiones la elevación de la glucosa en sangre está encubierta (a menudo) tras una semiología insidiosa en donde el descubrimiento "casual" de la misma puede llevar al diagnóstico. Este grupo de pacientes tiene una especial importancia ya que, como se verá más adelante, son sujetos que se exponen a múltiples complicaciones de la DM sin haber sido diagnosticados como tales.

Por estas razones se realizan importantes esfuerzos para tipificar de manera muy precisa la clasificación y el diagnóstico de la DM.

Clasificación

Los conceptos de clasificación y diagnóstico presentados por el National Diabetes Data Group (NDDG) en 1980, y por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1985, sirvieron como líneas maestras en el conocimiento de la DM hasta 1987.

Los espectaculares avances en los campos de la etiología, patogenia y fisiopatología de la DM permiten mejorar el conocimiento de la enfermedad y, por tanto, aumentan la posibilidad de un diagnóstico precoz. También al tener una clasificación más clara y precisa de la enfermedad, el clínico que se enfrenta diariamente a esta patología se encuentra con una mayor facilidad para abordar con éxito su terapéutica.

Los ulteriores estudios realizados por la OMS, en los Estados Unidos (ADA) y en Europa (DECODE), han afrontado el problema de la clasificación desde el punto de vista de la etiología, la patogenia, la fisiopatología y las complica-

ciones a largo plazo, con lo que el diagnóstico se realiza de una forma más certera.

Se eliminan los antiguos términos de insulínoddependiente y no insulínoddependiente, así como las numeraciones romanas en las dos grandes formas de la enfermedad, con lo que se gana en claridad y se evitan dobles conceptos. Queda eliminado el antiguo concepto de diabetes por trastornos de la nutrición que forma parte de distintos grupos en las nuevas clasificaciones. Se mantienen vigentes e inalterables los conceptos de intolerancia oral a la glucosa (IOG), así como el de la alteración de la glucemia en ayunas (AGA).

Los trabajos presentados por el grupo europeo para el estudio de la epidemiología de la diabetes, Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe :DECODE, como los realizados por la American Diabetes Association (ADA), permiten en la actualidad aportar como líneas maestras de clasificación los siguientes cuatro grupos:

- Diabetes mellitus tipo 1

Generalmente con deficiencia absoluta de insulina por destrucción de células beta, pudiendo ser:

1. Autoinmune.
2. Idiopática.

- Diabetes mellitus tipo 2

En la que el factor predominante puede ser:

1. La insulínorresistencia.
2. Alteraciones en la secreción de insulina.

- Diabetes mellitus Gestacional

- Otros tipos de diabetes mellitus

Entre las que destacan:

1. Defectos genéticos de la función de la célula beta.

- Cromosoma 7, glucoquinasa (MODY 2)
- Cromosoma 12, HNF-1 alfa (MODY 3)
- Cromosoma 20, HNF-4 alfa (MODY 1)
- Cromosoma 13, IPF-1 (MODY 4). Otros
- Mutación del ADN mitocondrial

2. Defectos genéticos de la acción de la insulina.

- Insulinorresistencia tipo A
- Leprechaunismo
- Síndrome de Rabson-Mendenhall
- Diabetes lipoatróficas

3. Enfermedades que afectan al páncreas exocrino.

- Pancreatitis agudas y crónicas
- Traumatismo abdominal
- Pancreatectomía
- Pancreopatía fibrocalculosa (antes se la incluía en los desórdenes de la nutrición)
- Hemocromatosis
- Fibrosis quística
- Neoplasias

4. Enfermedades endocrinológicas.

- Hiper cortisolismo (Cushing)
- Acromegalia
- Feocromocitoma
- Hipertiroidismo

- Hiperaldosteronismo (aldosteronoma)

- Somatostatinoma

- Glucagonoma

5. *Diabetes inducida por medicamentos.*

- Diuréticos tiazídicos

- Hormonas tiroideas

- Glucocorticoides

- Ácido nicotínico

- Pentamidina

- Agonistas alfa-adrenérgicos

- Agonistas beta-adrenérgicos

- Dilantin

6. *Diabetes post-infecciones*

- Rubéola congénita

- Citomegalovirus

7. *Formas poco comunes de diabetes de naturaleza inmune*

- Síndrome de hombre rígido (*stiffman*)

- Síndrome autoinmune contra la insulina (anticuerpos contra la insulina)

- Anticuerpos antirreceptor de insulina

8. *Otros síndromes que ocasionalmente van asociados con la diabetes*

- Síndrome de Down

- Síndrome de Turner

- Síndrome de Klinefelter

- Síndrome de Wolfrán o DIDMOAD (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera)

- Ataxia de Friedreich
- Corea de Huntington
- Porfirias
- Distrofia miotónica
- Síndrome de Prader-Willi
- Síndrome de Laurence-Moon-Biedl

Esta clasificación, de carácter básicamente etiológico, permite de manera extensa, pero clara, la filiación de la DM y en particular de las otras formas de diabetes que han sido enumeradas.

Los datos sobre la prevalencia y la incidencia de DM son realmente alarmantes; en los EEUU la prevalencia se encuentra en el 6,6% de la población adulta con el agravante añadido de ir en aumento de mano de la obesidad, sedentarismo y hábitos de vida. Este problema, de enorme trascendencia, no es exclusivo del país norteamericano, sino que afecta a todo el mundo occidental. En España la prevalencia global (conocida + desconocida)) se considera entre el 6 y el 10%, con una incidencia estimada, para la diabetes de tipo 2, de 8/1.000 habitantes/año; esto significa que cerca de dos millones de españoles la padecen aunque casi la mitad no lo saben. Si se tiene en cuenta que 9 de cada 10 diabéticos corresponden al tipo 2, que la aparición de la misma en forma de complicaciones crónicas puede preceder en varios años a la realización del diagnóstico y que éstas pueden aumentar de manera considerable la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular, su importancia es indudable.

Clínicamente se observa que 5 de cada 10 diabéticos mayores de 65 años no están diagnosticados, que 2 de cada 10 presentan retinopatía y que 1 de cada 10 tiene proteinuria antes de su diagnóstico, demuestra la imperante necesidad de realizar un descubrimiento precoz de la DM.

En los estudios prospectivos del grupo británico United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), se observó cómo en cerca del 30% de los pacientes la presencia de complicaciones precipita el diagnóstico, que hay una relación directa con la enfermedad cerebrovascular y existencia de lesiones coronarias isquémicas previas al debut de la enfermedad.

Las predicciones para los siguientes 25 años establecidas sobre la evidencia actual de un imparable aumento de la prevalencia de DM a nivel mundial es la

de una auténtica epidemia que puede afectar a 300 millones de personas o más en el año 2025. Los países menos desarrollados, como La India, Pakistán, varios en Asia y Sudamérica, serán los más golpeados por esta epidemia en la que el llamado tipo 2 representa (representará) más del 90% de todos los casos y arrasará consigo otras co-epidemias de enfermedades crónicas no transmisibles, como la obesidad y la enfermedad macrovascular aterosclerótica. Para mayor preocupación de la sociedad y alarma en los responsables de la política sanitaria, la edad de comienzo de esta forma (tipo 2) predominantemente de DM, aparte de su acoplamiento característico con el envejecimiento (el otro rasgo demográfico preocupante de la población en Europa y España), también comienza a vulnerar edades más precoces como la infancia y adolescencia. En efecto, la obesidad y DM tipo 2 en esas primeras etapas de la vida crece de modo alarmante en paralelo con la difusión mundial del estilo de vida, nada saludable, exportado a todo el mundo por la cultura occidental ("la coca-colonización").

Parte II

Síndrome de resistencia a la insulina. Similitudes y diferencias con el concepto de síndrome metabólico

Definición. Criterios de definición. Un concepto y varios métodos de evaluación

Según el "Consenso del Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes" (2002), la resistencia a la insulina (RI), como componente fundamental del SM, se define por "la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana típicos, como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo". Según este mismo grupo, este término no debe ser confundido con el de síndrome metabólico SM que, además presenta multitud de sinonimias, y es también conocido como de Reaven, dismetabólico, plurimetabólico, de resistencia a la insulina, SRI o síndrome "X"; el SM se define por la presencia en un individuo de resistencia a la insulina habitual asociada con un conjunto de alteraciones metabólicas y no metabólicas: la hiperinsulinemia compensadora, distintos estadios de intolerancia hidrocarbonada, obesidad central, hipertensión arterial, dislipemia aterógena (aumento de triglicéridos VLDL, disminución del colesterol HDL y presencia de partículas de colesterol LDL pequeñas y densas), hiperuricemia, alteraciones hemorreológicas, de la fibrinólisis (estado trombógeno), disfunción endotelial,

presencia en sangre circulante de marcadores de inflamación (p.eje., proteína C reactiva). Esta acumulación de factores confiere al SM un alto riesgo C-V que implica, como ha demostrado el estudio finlandés de Botnia, de San Antonio y otros, una elevada morbilidad cardiovascular: cardiopatía isquémica, cerebrovascular e, incluso, arteriopatía arteriosclerótica periférica. Los distintos componentes del SM no suceden de modo simultáneo, sino secuencial, en un proceso dinámico, potencialmente reversible con medidas no farmacológicas (intervención primaria sobre el estilo de vida o secundaria), aisladas o cuando se requiera con agentes farmacológicos específicos para alteraciones definidas (antidiabéticos orales hipoglucemiantes y/o sensibilizadores a la acción de la insulina; estatinas; antihipertensivos y otros). Este concepto *dinámico* del SM afecta naturalmente al vínculo fisio-patológico (más) común entre sus distintos componentes: la resistencia a la insulina. Esta RI no es constante sino dinámica/modificable por medidas preventivas y terapéuticas; su impacto sobre los tejidos "diana" de la hormona insulina (hígado, músculo esquelético, tejido adiposo) ni es simultáneo ni de igual severidad. Asimismo, datos epidemiológicos prospectivos fiables, mediante la estrategia estadística de "análisis factorial" revela que el SM no es tampoco un bloque homogéneo sino susceptible de ser "deconstruido" en agregados (p.eje., hiperinsulinemia, obesidad visceral, dislipidemia) de mayor potencial de riesgo C-V que otros (p.eje., hipertensión arterial, hiperinsulinemia).

En la actualidad, tanto la OMS como el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) han publicado sus propuestas para definir el SM.

A. Criterios de la OMS (1999). Según este Organismo, existe SM si confluyen: intolerancia a la glucosa o DM tipo 2, o resistencia a la insulina con dos o más de las siguientes alteraciones:

- HTA > 140/90 mmHg.
- Dislipemia manifestada como hipertrigliceridemia >150 o disminución de HDL colesterol en los varones por debajo de 35 y en mujeres por debajo de 39 mg/dl.
- Obesidad central o visceral.
- Microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina > 20 microgramos / minuto o cociente albúmina / creatinina > 30 mg/g).

Criterios del grupo EGIR (2002). Presencia de RI o hiperinsulinemia en ayunas

Superior al percentil 75, con dos o más de los siguientes:

- Hiperglucemia, definida como la glucemia en ayunas > 110 mg/dl pero no en el *status* de diabetes.
- HTA con cifras superiores a 140/90, o estar recibiendo tratamiento antihipertensivo.
- Dislipemia, definida en este caso por triglicéridos > de 180 mg/dl o HDL < 40 mg/dl.
- Obesidad central, demostrada con cociente cintura/cadera > de 94 cm en varones o > de 80 cm en mujeres, o bien por un IMC > 30.

En el año 2002 The Third Report National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III) en 2002 (Ford et al., 2002; Pereira et al., 2002) propusieron un sistema de diagnóstico del síndrome metabólico que prescinde del factor resistencia a la insulina/hiperinsulinemia e introduce en la definición solo aquellos datos antropométricos y de laboratorio fáciles de obtener en el ámbito clínico hospitalario o de atención primaria. Esta definición, abreviadamente conocida como criterios ATPIII es, seguramente, la que debe incorporarse a la práctica clínica en cualquier país (España incluida), por su sencillez y suficiente sensibilidad/especificidad (probablemente) para detectar precozmente la situación de riesgo cardiovascular que es lo esencial del concepto de síndrome metabólico. Las otras dos definiciones (OMS/EGIR) son, sin duda, de mayor aplicación para estudios poblacionales (epidemiológicos) y/o de investigación, dirigidos a dilucidar la patofisiología del SM en grupos de población o de individuos con características genético-ambientales de riesgo (grupos étnicos específicos: afroamericanos, indios, y otros con historia familiar de DM2/obesidad/HTA). Según ATPIII, se considera que existe un SM si se dan 3 o más de los siguientes criterios:

- Obesidad abdominal, diámetro de la cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres.
- Hipertrigliceridemia > 150 mg/dl.
- HDL colesterol < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres.

- Presión arterial > 130/85 mmHg
- Glucosa basal > 110 mg/dl

Epidemiología

La prevalencia del SM varía, según la definición empleada, del grupo étnico de la población estudiada, del sexo y de la distribución de su edad. En Europa la prevalencia global del SM (definición OMS, excluyendo diabéticos) se estima en un 23% en varones y 12% en mujeres, oscilando entre el 7 y el 36% para varones según la edad y entre 5 y 22% en mujeres entre 40 y 55 años. Nuestro grupo ha obtenido cifras de prevalencia del SM en España (excluyendo los individuos diabéticos) del 22% en varones y del 23% en mujeres, según criterios del grupo EGIR.

Prevalencia del síndrome metabólico y de resistencia a la insulina según criterios OMS y EGIR en población no diabética española y europea (%).

	ESPAÑA EGIR SM	EUROPA EGIR SM	ESPAÑA OMS	EUROPA OMS
Varones < 40 años	12,7	10	19,6	14
Varones 40-55 años	15,7	10	20,7	20
Varones > 55años	17,5	22	26,3	31
Total varones	15,6	16	22,1	23
Mujeres < 40 años	5,8	3	7,9	4
Mujeres 40-55 años	14,1	7	13,9	10
Mujeres > 55 años	23,9	16	28,8	20
Total mujeres	15,4	9,7	17,1	12
TOTAL	15,5	13	19,3	17

Fuente: Consenso del Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes (modificado).

Patogenia

El SM es una entidad poligénica y multifactorial. Los datos disponibles de estudios de familiares y poblacionales muestran que el SM está fuertemente influenciado por factores genéticos, con una gran variación entre diferentes grupos étnicos. De hecho, se ha demostrado que el 45% de los familiares de primer grado de pacientes con diabetes tipo 2, incluso con niveles de glucosa normales, presentan RI. El impacto genético en la variación del índice de masa corporal varía entre un 40 y 70% con diferencias entre individuos y grupos étnicos, esta situación es incluso más importante en la obesidad visceral, una condición clave en la patogénesis del SM, en el que el 60% de la variación de los depósitos de grasa abdominal se debe probablemente a factores genéticos. Dicha sospecha está sostenida por los hallazgos de Groop y colaboradores en familiares de pacientes con DM2, entre otros grupos.

Genética y factores ambientales

La búsqueda de los efectos de interacciones genes-ambiente en estudios epidemiológicos es esencial para comprender las variaciones individuales étnicas y poblacionales de prevalencia/incidencia del SM, pero su interpretación requiere una metodología bien definida. Los genes candidatos son aquellos genes identificados según la patología que su alteración causa en animales, o de los que se sospecha su relación con algún proceso fisiológico como alguno de los alterados en el SM.

Brevemente comentamos los genes más relevantes:

A. Genes relacionados con la obesidad

Receptores adrenérgicos

Esta familia de proteínas catecolamina-sensibles (beta2, beta3) estimulan la lipólisis a nivel de la grasa visceral. Los genes que controlan su expresión se han postulado como potenciales genes candidatos para explicar la predisposición de formas comunes de obesidad en humanos, y más específicamente en favorecer los depósitos de grasa abdominal.

Receptor beta2-adrenérgico. El polimorfismo Gln27Glu en este gen, que implica la sustitución de glutamina por ácido glutámico en el codon 27, se ha postulado como uno de los más probables candidatos en las formas comunes de obesidad en humanos. Sin embargo, los datos disponibles publicados son controvertidos. Varios estudios han mostrado que el alelo Glu27 está asociado con obesidad, diabetes mellitus tipo 2 e hipertrigliceridemia con señalables dife-

rencias entre grupos étnicos en cuanto a la fuerza de esta asociación y con diferencias de género respecto a su impacto sobre la obesidad con posible influencia de la cantidad/calidad de la dieta.

Receptor beta3-adrenérgico. El polimorfismo Trp64Arg en este gen ha sido asociado con alteraciones de su función lipolítica, una menor tasa metabólica basal y una tendencia a una mayor ganancia de peso en individuos obesos.

Proteínas desacoplantes de la termogénesis-1 (UCP-1)

La presencia de la variante -3826 A/G en la región del promotor del gen de la UCP1 ha sido asociada con una reducción en la expresión del ARN mensajero de la UCP1, una menor pérdida de peso en sujetos sometidos a una dieta hipocalórica y con otras alteraciones metabólicas del fenotipo obeso.

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa).

El polimorfismo -308A/G en la región del promotor de este gen ha sido asociado con obesidad e insulinoresistencia en la población española pero no en otras poblaciones caucásicas.

B. Genes relacionados con la sensibilidad a la insulina: familia de los PPAR-gamma 2

El receptor PPAR-gamma2 tiene un papel muy importante en la diferenciación de los adipocitos y en la expresión de diversos genes. Se han descrito varias mutaciones en el gen del PPAR-gamma, algunas de las cuales están unidas a la diabetes, obesidad y dislipemias. Nuestro grupo ha publicado una asociación entre este polimorfismo una mayor sensibilidad a la insulina, junto con una mayor deposición periférica de tejido adiposo.

- Glicoproteína de membrana (PC-1): esta PC-1 inhibe la actividad tirosín-quinasa del receptor de insulina. La variante polimórfica K121Q en el gen de la PC-1 ha sido asociada con insulinoresistencia en algunas poblaciones caucásicas pero no en otras (españolas, datos propios).
- Adiponectina: proteína (30 KD) específica de tejido adiposo, presente en sangre circulante. La variabilidad genética de la adiponectina se ha postulado como uno de los determinantes de insulinoresistencia.
- PAI-1 (inhibidor activador del plasminógeno): es una glucoproteína de 50 KDa sintetizada por plaquetas, células endoteliales, hepatocitos y músculo liso. Su expresión está regulada a nivel de la transcripción por IL-1, TNF-alfa e insuli-

na. Se ha descrito el polimorfismo 4G/5, según exista delección o inserción de una guanina en la posición -675, en el promotor del gen que codifica para PAI-1 (7q21.3-q22).

Estilo de vida

Numerosos estudios clínico-epidemiológicos y en modelos animales *in vivo* demuestran inequívocamente que la expresión de la predisposición genética (véase antes) a los distintos componentes del SM y en particular, al binomio obesidad visceral-DM tipo 2 ("Diabetes") depende de los variables típicos de un estilo de vida determinado ("occidental", "civilizado") dominante en la sociedad moderna/urbanizada. Son: la dieta rica en energía, aportada por el consumo excesivo de grasa (>30% de las kcal de la dieta) con predominio de los saturados (>10%) y escasez de monolisaturados (<10%); de azúcares refinados y escasez de fibra vegetal; abuso de la ingesta de alcohol. Dieta no saludable, casi indefectiblemente acompañante de una vida sedentaria, con mínima actividad física, programada o no; y de otro hábito deletéreo: persistencia del consumo de cigarrillos. El estrés, de tan variable expresión en la sociedad moderna, "de la ambición del ejecutivo, al terror de los desastres en países desfavorecidos" matiza (sobre todo) el impacto de aquellos otros componentes del "estilo de vida".

Sin duda, las grasas saturadas (productos cárnicos, muy grasos, embutidos, etc.) modifican, disminuyen, la sensibilidad trácilar/membrana celular a la acción de la insulina y en particular la circulación en la sangre portal/periférica de elevadas concentraciones de ácidos grasos no esterificados constituye un mecanismo básico en el circuito: obesidad visceral-hiperinsulinemia/RI/DM tipo 2.

Por otra parte, numerosos estudios clínico-epidemiológicos han demostrado el efecto beneficioso de la restricción calórica a expensas, sobre todo, de la reducción de los componentes no saludables de la dieta (grasas saturadas, falta de fibra, exceso de azúcares, etc.) sobre la reversibilidad del SM y de la RI. Asimismo, estudios muy recientes (*Diabetes Prevention Program*, *Finnish Diabetes Prevention Study*, entre otros) prueban que la práctica de ejercicio regular ("andar, no correr", a buen paso 30´ cinco veces en semana) previene la incidencia de DM tipo 2, si ya existe intolerancia a la glucosa.

Resumen

El SM es un conjunto de "agregados" de factores de riesgo cardiovascular, unos de carácter metabólico (obesidad visceral, DM tipo 2, dislipidemia, hiperglice-

mia) y otros no metabólicos (hipertensión arterial, marcadores de inflamación, estado protrombótico-hipofibrinolítico). El SM, por su creciente prevalencia, es ya un problema sanitario grave con serias repercusiones en la salud pública, por su elevado potencial de morbi-mortalidad cardiovascular. Típicamente la prevalencia del SM, aparte de los componentes étnico-genéticos, está asociado a dos factores clave: el envejecimiento y la obesidad visceral o central. El primero no es modificable aunque sí es factible preparar "una vejez con buena salud". El segundo, la obesidad y sus consiguientes compañeros vinculados por la resistencia a la insulina (paradigma la DM tipo 2) sí son previsibles; pueden ser prevenidos y corregidos por retorno a un estilo de vida (dieta, actividad física) saludable.

Bibliografía

- Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diabetic Medicine* 1998; Vol. 15: 539-553.
- American Diabetes Association. Screening for diabetes. Clinical practice recommendations 2002. *Diabetes Care* 2002; 25 (suppl 1): S21- S24.
- Argyropoulos et al. Effects of mutations in the human uncoupling protein 3 gene on the respiratory quotient and fat oxidation in severe obesity and type 2 diabetes. *J Clin Invest* 1998; 102: 1345-51.
- Brown AA, Hu FB. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 673-686.
- Buzzard IM. Rationale for an international conference series on dietary assessment methods. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 143S-5S.
- Conget I. Diabetes y enfermedades cardiovasculares (I). Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55 (5): 528-35.
- Consenso del Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes. La Resistencia a la Insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes mellitus tipo 2. Medicina Clínica. Documentos 1, 2002.
- Cordido F, Muñoz J, López I, Castro Beiras A. New diagnostic criteria for diabetes and mortality in older adults. *Lancet* 1999; 359: 68-69.
- De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifocal syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194.
- Festa A et al. Chronic subclinical inflammation as part of the Insulin Resistance Syndrome: The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation* 2000 102:42-47.
- Festa A, D' Agostino R Jr, Tracy R, et al. Elevated Levels of Acute- Phase Proteins and Plasminogen Activator Inhibitor-1 Predict the Development of Type 2 Diabetes. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002; 51: 1131-1137.

- González Sánchez JL. Tesis Doctoral (Director Prof. M. Serrano Ríos). Madrid, UCM. Abril 2003.
- Groop L, Ohro M. The dismetabolic syndrome. *Journal of Int Medicine* 2001; 250: 105-120.
- Glucose tolerance and mortality comparison of WHO, and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. *Lancet* 1999; 354:617-621.
- Gu HF, Almgren P, Lindholm E, et al. Association between the human glycoprotein PC-1 gene and elevated glucose and insulin levels in a paired- sibling analysis. *Diabetes* 2000; 49: 1601-03.
- Haffner et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses of the SSSS. *Arch Intern Med* 1999; 159 2661-2667.
- Haffner S, Valdez R, Hazuda H, Mitchell B, Morales P, Stern M. Prospective Analysis of the Insulin-Resistance Syndrome (Syndrome X). *Diabetes*.1992; Vol 41: 715-722.
- Han T, Sattar N, Williams K, et al. Prospective Study of C-Reactive Protein in Relation to the Development of Diabetes and Metabolic Syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 2016-2021.
- Howard BV et al. LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance. The strong heart study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 830-35.
- Isomma B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24(4): 683-689.
- Lijnen HR, Maquoi E, Morange P, et al. Nutritionally induced obesity is attenuated in transgenic mice overexpressing plasminogen activator inhibitor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 78-84.
- Luan J, Browne PO, Harding A, et al. Evidence for Gene-Nutrient Interaction at the PPAR Locus. *Diabetes* 2001; 50: 686-689.
- Luan JA, Wong MY, Day NE, Wareham NJ. Sample size determination for studies of gene-environment interaction. *Int Epid. Assoc* 2001; 30: 1035-1040.
- Pereira MA, Jacobs DR, Van Horn L, et al. Dairy Consumption, obesity, and the Insulin Resistance Syndrome in Young Adults. *JAMA* 2002; April 24, vol 287, No.16 2081.
- Martínez Larrad MT, González Sánchez JL, Serrano Ríos M. Insulin Resistance: A Genetic Approach. Overview. Nutrition and Aging. Nestlé Nutrition Workshop Series Clinical & Performance Program, Vol. 6, pp 79-95, Nestlé 2002.
- Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endoc* 2002; 147: 173-180.
- Mayer EJ, Newman B, Quesenberry CP Jr, et al. Usual dietary fat intake and insulin concentrations in healthy women twins. *Diabetes Care* 1993; 16: 1459-69.
- Mayer-Davis EJ, D'Agostino R Jr, Karter AJ, et al. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA* 1998; 279: 669-74.
- Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: The Framingham Offspring Study. *JAMA* 2000; 283: 221-228.

- Meirhaegue A, Luan J, Selberg-Franks P, et al. The effect of the Gly16Arg Polymorphism of the 2-Adrenergic Receptor Gene on plasma free fatty acid levels is modulated by physical activity. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2001; 86 (12): 5881-87.
- Meirhaegue A, et al. The effect of the Gly16Arg Polymorphism of the 2-Adrenergic Receptor Gene on plasma free fatty acid levels is modulated by physical activity. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2001; 86 (12): 5881-87.
- Menzhaghi C, Ercolino T, Di Paola R, et al. A Haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002; 51: 2306-2312.
- National Cholesterol Education Program. *JAMA* 2001; 285(19) 2486-2497
- Regensteiner JG, et al. Relationship between habitual physical activity in relation to insulin levels among non diabetic men and women. San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* 1991; 14: 1066-74.
- Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl. 1): S5-S-20.
- Sacks DB, Bruns DF, Goldstein DE, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25: 436-472.
- Schmidt M, Duncan B, Watson R, Sharrett A, Brancati F, Heiss G. A metabolic syndrome in whites and african-americans. *Diabetes Care* 1996; Vol. 19. N 5: 414-418.
- Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:560S-569S.
- Stephens JW, Humphries SE. The molecular genetics of cardiovascular disease: clinical implications. *J Inter Med* 2003; 253: 120-127.
- Steppan, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001 ;409:307-12.
- The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-621.
- The DECODE study group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. *Diabetologia* 1999; 42: 647-654.
- The DECODE study group, Balkau B. New diagnostic criteria for diabetes and mortality in older adults. *Lancet* 1999; 359: 68-69.
- The DECODE study group. Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. *Diabetes Care* 1999; 22: 1667-1671.
- Third Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25 (suppl 1): S5-S20.
- Thompson FE, Byers T. Dietary Assessment resource manual. *J Nutr* 1994; 124: 2245S-2317S.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson E, et al. Prevention of type 2 Diabetes Mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *NEJM* 2001; 344: 1343-50.
- Ukkola O, Tremblay A, Bouchard C. Beta-2 adrenergic receptor variants are associated with subcutaneous fat accumulation in response to long-term overfeeding. *Int J Obes Metab Disord* 2001; 25: 1604-8.

- US Department of Agriculture 1987. Continuing survey of food intakes by individuals: women 19-50 years and their children 1-5 years, 4 days, 1985. NFCS, CSFII Report n° 85-4, US Government Printing Office, Washington, D.C.
- US Department of Agriculture 1987. Continuing survey of food intakes by individuals: women 19-50 years and their children 1-5 years, 4 days, 1985. NFCS, CSFII Report n° 85-4, US Government Printing Office, Washington, D.C.
- Wagner AM, et al Apolipoprotein B identifies dyslipidemic phenotypes associated with cardiovascular risk in normocholesterolemic type 2 diabetic patients *Diabetes Care* 1999; 22: 812 –17.
- Wagner AM, Pérez A. Dislipidemia diabética y riesgo cardiovascular. *Cardiovas Risk Fact* 2001. Vol10.5: 277-285.
- Wahl P, Savage P, Psaty B, Orchard T, Robbins J, Tracy R. Diabetes in older adults: comparison of 1997 American Diabetes Association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification. *Lancet* 1998; 352: 1012-1015.
- Rahilly WO. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 1998; 317: 371-375.

Epidemiología de los factores de riesgo cardiovascular en el paciente con diabetes mellitus

Á. Sánchez Rodríguez*, D. Vicente Mérida, C. González

Maroño, JA. Martín Oterino, M^a. Sánchez Ledesma,

J.C. Hernández García

Servicio de Medicina Interna I.

Hospital Universitario de Salamanca

**Presidente de SEMI. Catedrático de Medicina Interna*

2



La Diabetes Mellitus (DM) es un importantísimo problema de salud con un alto impacto socio-sanitario (alta prevalencia, severas complicaciones crónicas y elevada tasa de mortalidad) como consecuencia de ser uno de los principales factores de riesgo independientemente de la enfermedad cardiovascular¹⁻⁶.

La DM, sobre la base de una enfermedad endocrina, debe considerarse fundamentalmente como una enfermedad vascular ya que las complicaciones vasculares incrementan sustancialmente la mortalidad y reducen considerablemente la calidad de vida^{2,3}.

Se contabilizan en el mundo 150-200 millones de diabéticos que, en el año 2025, superarán los 300 millones. De esta cifra aproximadamente 3,5 millones corresponderían a la DM tipo 1 y 120 millones a la DM tipo 2. Se asignan a Europa 20-25 millones con similar distribución¹.

En España, a través de distintos estudios no homogéneos en diferentes Comunidades Autónomas (Andalucía, Aragón, País Vasco, Cataluña, etc.), se objetiva una prevalencia de entre un 3-5% de diabetes conocida global. Estas cifras, variables en función de la edad, no suelen corresponder a la realidad ya que cerca del 45% de las personas diabéticas (DM 2) están sin diagnosticar, por lo que los porcentajes de prevalencia oscilan entre un 2,4-7,8%⁴⁻⁶.

En Atención Primaria se señala una prevalencia media del 6% de la diabetes total en España de la que el 10% correspondería a DM tipo 1, aunque en algunas Comunidades, como Cataluña, la prevalencia conocida y no conocida de

la DM, por encima de los 30 años, alcanza cifras del 10,5%, que aumentan hasta el 11,7% si se considera la tolerancia disminuida a la glucosa^{5,6}.

El estudio DESIRE estimó, en 1999, que la proporción de DM diagnosticada puede ser la misma que la DM ignorada. La prevalencia (DM tipo 2) aumenta con la edad y la historia familiar alcanzando cifras en España próximas al 10-15% en la población mayor de 65 años y del 20% si se consideran mayores de 80 años.

Es evidente que la prevalencia de la diabetes varía en función del método utilizado para su detección. Teniendo en cuenta la valoración de los nuevos indicadores analíticos considerados por la OMS para tipificar una diabetes, la prevalencia es progresiva. El envejecimiento de la población, los cambios en el estilo de vida con un importante aumento de la obesidad y una vida más sedentaria, junto a determinadas condiciones personales, sociales y económicas, facilitan este incremento.

La prevalencia de las distintas complicaciones crónicas varía en función del tipo de DM, tiempo de evolución y, como veremos después, del grado de control metabólico. Las complicaciones cardiovasculares suponen el 65% de las causas de muerte en los pacientes diabéticos con un riesgo 2-5 veces mayor de padecer un episodio cardiovascular que los individuos no diabéticos. La cardiopatía isquémica, el accidente cerebrovascular (ACV) y la enfermedad vascular periférica son las entidades responsables del 66-80% de las muertes de pacientes con DM tipo 2. La DM va asociada también a floridas complicaciones microvasculares (50% desarrollan retinopatía; 25%, neuropatía y 23%, nefropatía diabética)^{2,3,5,6} (figura 1).

No hay criterios uniformes por las distintas sociedades para considerar la diabetes como un “equivalente de riesgo de cardiopatía isquémica” aunque el riesgo de los pacientes con infarto agudo de miocardio y el de los pacientes diabéticos es equivalente (20% a los 7 años), criterio válido para la NCEP-III mientras que las sociedades europeas y la OMS-SHI la definen como una afección de alto riesgo^{7,8}.

El estudio NHANES, que valoró el riesgo anual de complicaciones asociadas a la DM, permite observar que el RR de cardiopatía isquémica es de 1,58 y que la DM es la primera causa de ictus, de ceguera adquirida y de insuficiencia renal⁹.

En el estudio UKPDS, en la etapa de hiperglucemia subclínica, los pacientes presentaban ya enfermedad microvascular en forma de retinopatía en un 21% de los casos y una gran proporción de ellos neuropatía, hipertensión arterial, enfermedad macrovascular y vasculopatía periférica¹⁰.

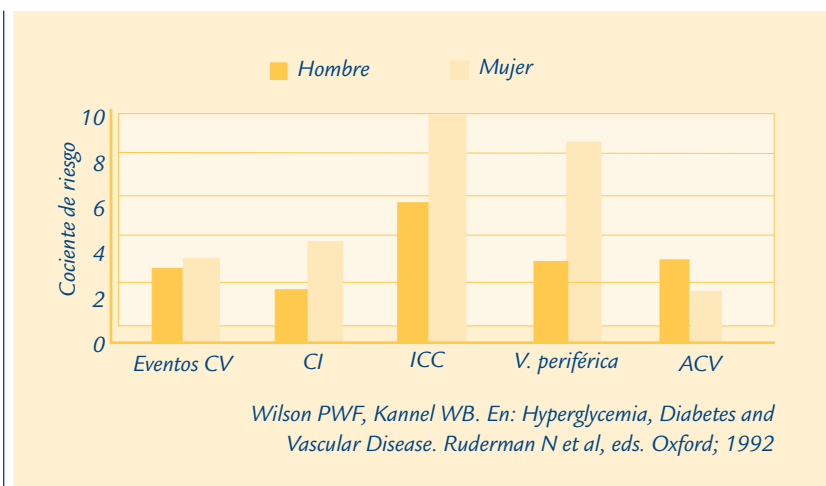


Figura 1. Framingham (30 años de seguimiento). Pacientes con diabetes (35-64 años)

El estudio FRAMINGHAM, cuando se comparan enfermos diabéticos con no diabéticos, pone de relieve que la enfermedad coronaria es mucho más frecuente en los primeros¹¹(figura 1).

En el estudio de Haffner¹² (figura 2) se pone de manifiesto que la evolución, en cuanto a nuevos eventos coronarios, de un diabético sin infarto agudo de miocardio previo, es similar a la de un paciente no diabético que haya sufrido un infarto agudo de miocardio. El 13% de los pacientes diabéticos mayores de 65 años ha sufrido algún episodio de ictus; la mortalidad se triplica en los enfermos diabéticos frente a los no diabéticos, como también demuestra el estudio MRFIT¹³, y el accidente isquémico es muy frecuente en la DM tipo 2.

En los pacientes diabéticos la esperanza de vida es de 5-10 veces menor que la población general no diabética. La DM figura entre las diez principales causas de mortalidad en los países desarrollados y en España la 6ª causa de muerte (10.000 defunciones/año) en edad superior a los 65 años.

Las principales causas de muerte son la afectación cardíaca (55%) seguida por la enfermedad diabética *per se* (13%), cáncer (13%), enfermedad cerebro-vascular (10%) y la neumonía (4%)¹⁴.

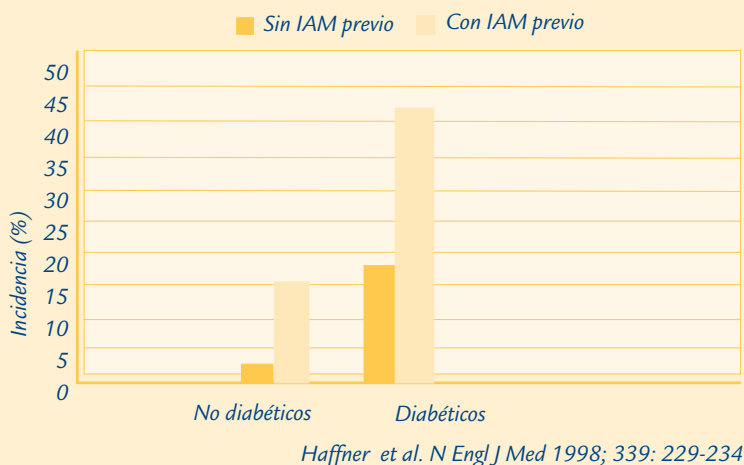


Figura 2. Incidencia de IAM en pacientes diabéticos y no diabéticos con y sin historia previa de IAM

La tasa de morbilidad hospitalaria fue de 83/100.000 habitantes en 1999, con una estancia media de 11 días con un impacto apreciable en los costos de hospitalización aunque la mitad de la carga económica es debida a las complicaciones a largo plazo (enfermedad coronaria e insuficiencia renal).

Teniendo en cuenta la incidencia y prevalencia de la DM tipo 2 y siendo estos pacientes la referencia más directa para el médico internista, centramos selectivamente sobre la DM tipo 2 la epidemiología de los factores de riesgo cardiovascular y su repercusión.

En la figura 3 se señalan los factores y marcadores de riesgo cardiovascular más valorables en la DM tipo 2.

Hiperglucemia

La hiperglucemia ha generado un gran interés en los últimos 10-15 años. Los estudios UKPDS¹⁵, International Collaborative Group¹⁶ y los estudios de metaanálisis¹⁷ han permitido observar que la hiperglucemia puede ser un factor de

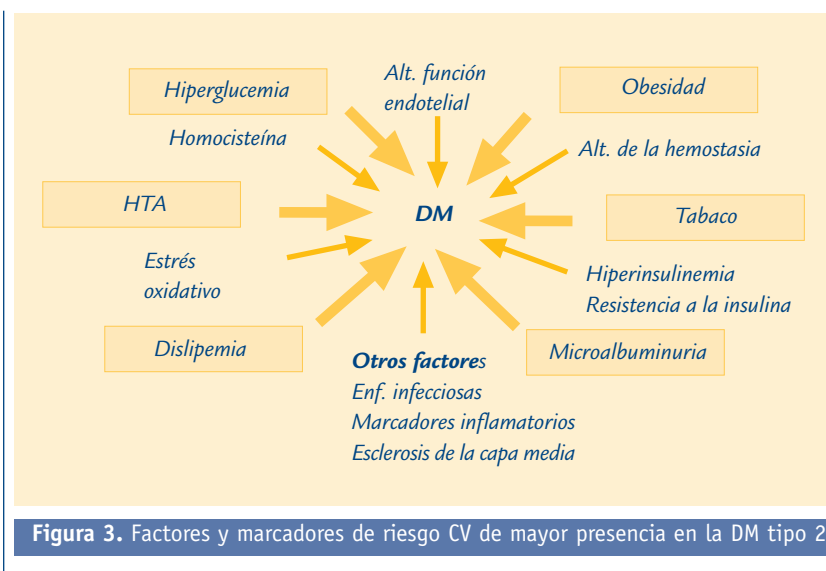


Figura 3. Factores y marcadores de riesgo CV de mayor presencia en la DM tipo 2

riesgo cardiovascular continuo, aunque no se hace un análisis independiente de otros factores de riesgo cardiovascular.

Se dispone de datos concluyentes que sustentan la hipótesis de una estrecha asociación entre la gravedad de las complicaciones microvasculares, tanto en la DM tipo 1 como en la DM tipo 2, y la duración y el grado de severidad de la hiperglucemia.

El estudio DCCT (*Diabetes Control And Complication Trial*), realizado durante más de 9 años en 1.440 pacientes, muestra claras diferencias en la DM tipo 1 entre el tratamiento convencional y el tratamiento intensivo en relación con el control de la glucemia y el número de complicaciones microvasculares¹⁸.

El estudio UKPDS¹⁵ en DM tipo 2 objetiva cómo un control glucémico severo reduce solo moderadamente el número de complicaciones microvasculares y apenas las cardiovasculares.

Estudios prospectivos demuestran que la importancia del control de la glucemia para el riesgo cardiovascular y la hiperglucemia, observada en el momento del diagnóstico, fue un predictor constante de mortalidad cardiovascular. LEHTO et al¹⁹ observan que la glucemia basal elevada fue el factor previo a la

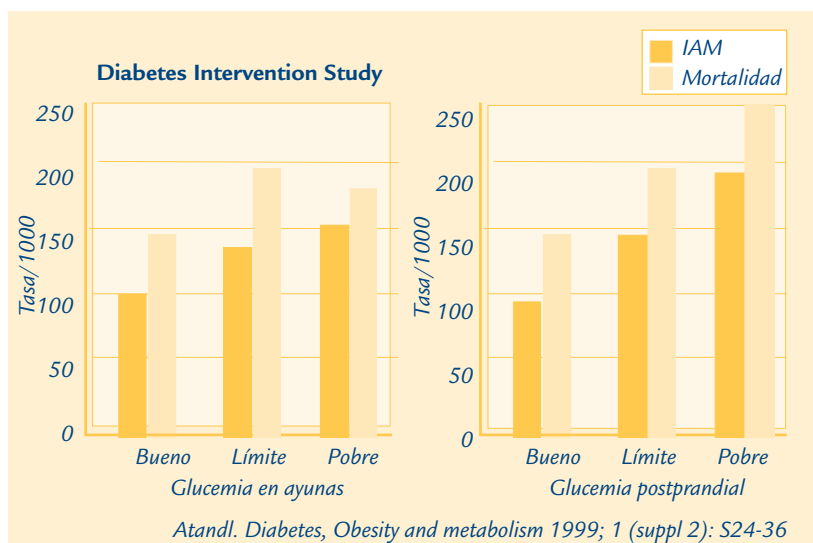


Figura 4. Incidencia de IAM y mortalidad en la diabetes tipo 2, en relación al control de la glucemia postprandial y en ayunas

evolución de la patología isquémica, y la glucemia basal y la Hb glicosilada lo fueron para el ictus fatal y no fatal.

En un grupo de control glucémico intensivo, referido en el UKPDS, se consigue una reducción del riesgo de muerte del 10%, resultados similares a los obtenidos en prevención secundaria en el estudio DIGAMI²⁰.

La glucemia basal, por sí sola, no es suficiente para predecir la mortalidad relacionada con la hiperglucemia.

La *glucemia postprandial* es mejor predictor del control glucémico que la glucemia basal y se considera un fuerte predictor de la mortalidad cardiovascular. Las alteraciones de la glucemia a las 2 horas son mejores predictores de la mortalidad que las cifras de glucemia en ayunas. En cualquiera de los valores de glucemia basal, un aumento de la glucosa a las 2 horas produce un incremento significativo de la mortalidad (figura 4).

Respecto a la *hemoglobina glicada* se obtuvo una reducción de complicaciones microvasculares con valores medios de Hb glicada próximos al 7% y en ningún

estudio se pudo demostrar un umbral de Hb glicada a partir del cual no se produzcan complicaciones.

Son valorables los datos del estudio UKPDS donde se observó que, por cada punto de reducción de la Hb glicada, hay una reducción del riesgo de complicaciones microvasculares de un 37%, 14% para el IAM, 12% para el ACV y 21% para la mortalidad total^{10,15}.

El estudio DCCT¹⁸ demostró cómo el estricto control de la glucemia previene el desarrollo de la nefropatía; existe una correlación entre hiperglucemia y el riesgo de desarrollar microalbuminuria y niveles de Hb glicada inferiores al 8% suponen un menor riesgo de nefropatía tanto para los diabéticos de tipo 1 como para los de tipo 2.

Hipertensión arterial

La HTA y la DM coexisten en muchos pacientes y esta asociación tiene un efecto exponencial sobre el riesgo vascular. Varios estudios han analizado la prevalencia DM y HTA en ambos sentidos.

La prevalencia de HTA en los pacientes diabéticos duplica o triplica la prevalencia en la población no diabética. Las cifras medias de prevalencia oscilan del 37 al 60% cuando se manejan los criterios de la OMS o hasta el 70% cuando se aplican los criterios del JNC. Este porcentaje aumenta con la edad y la presencia de nefropatía²¹ (figura 5).

En el estudio DIAPA²², en atención primaria, que finalizó en el 2002, la prevalencia de HTA conocida fue del 66,7% y del 32,5% de diabéticos sin HTA conocida y 52% de ellos tenían cifras de PA superiores a 130/85 mmHg.

Respecto a la etiología de la HTA, en la diabetes existen claras diferencias entre las DM tipos 1 y 2. En la DM tipo 1, la incidencia de HTA está claramente relacionada con la nefropatía diabética; se observa un 15-25% de los pacientes con microalbuminuria y alcanza hasta el 75-85% de los pacientes con insuficiencia renal. En la DM tipo 2, la relación no está tan bien definida: en un 30% la HTA está ya presente en el momento del diagnóstico de la diabetes y aparece antes de la microalbuminuria. La HTA suele ser esencial, aumenta con la edad y puede ir asociada con varios mecanismos patógenos.

La coexistencia de HTA en los pacientes con DM incrementa hasta 4 veces el riesgo cardiovascular en comparación con poblaciones no diabéticas de las mismas

United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS 38)

Complicaciones clínicas	Riesgo absoluto (eventos/1000 pacientes/año) <150/85	Riesgo absoluto (eventos/1000 pacientes/año) <180/105	Riesgo relativo control <150/85
-------------------------	---	--	------------------------------------

IAM fatal	9,8	13,8	0,72
IAM no fatal	8,9	9,9	0,90
IC	3,6	8,1	0,44
ACV fatal	1,5	3,6	0,42
AVC no fatal	5,0	8,9	0,56
IRC fatal	0,3	1,0	0,35
IRC no fatal	1,4	2,3	0,58

1148 pacientes. Seguimiento 9 años

■ $p < 0,05$

Mejor <150/85 1 Mejor <180/105

UKPDS 38. BMJ 1998; 317: 703-713

Figura 5. Mortalidad y morbilidad en relación al control de presión en pacientes con diabetes tipo 2 (DMNID)

edad y sexo. La prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda es mayor, la incidencia de enfermedad coronaria es 5 veces superior en la asociación HTA-DM (estudio PROCAM)²³ y la isquemia coronaria silente es más frecuente.

En España el impacto de la DM en las enfermedades cardíacas ha quedado definido en el estudio CARDIOTENS²⁴: más del 20% de los pacientes con cardiopatía eran diabéticos, de los cuales el 74% eran hipertensos y de ellos menos del 30% tenían un control adecuado de la PA.

La coexistencia de HTA y DM aumenta el riesgo de todas las complicaciones, tanto macrovasculares como microvasculares, del paciente diabético. En el estudio de Rius et al.²⁵, en el que el 50% de los pacientes con DM tipo 2 eran hipertensos, se objetivó alteración renal en el 62% de ellos frente al 38% de los normotensos.

En el paciente diabético tipo 2 la HTA habitualmente es de tipo sistólico, patrón *non-dipper* y de difícil control.

Estudios recientes (HOT²⁶, HOPE, Micro-HOPE²⁷) demuestran que el control estricto de la TA consigue una reducción muy significativa de los riesgos relativos para procesos cardiovasculares (15 y 24%) (figura 6).

Dislipidemia

El riesgo cardiovascular que tienen los diabéticos para el desarrollo de la aterosclerosis depende también de la elevada concentración plasmática de lipoproteínas modificadas por distintos procesos (oxidación, glicosilación, etc.) y de las alteraciones endoteliales asociadas. Las concentraciones basales de parámetros lipídicos e inflamatorios se relacionan con el riesgo de IAM (figura 7).

La dislipemia se considera como el *2º factor más importante de riesgo cardiovascular en el paciente diabético* definida por la presencia de hipertrigliceridemia, aumento de VLDL, disminución de HDL y aumento de LDL con elevación en el territorio circulatorio de partículas (LDL pequeñas y densas), no reconocidas por el receptor LDL-hepático y captadas por los macrófagos facilitando el desarrollo de células espumosas en la placa de ateroma^{28,29}.

En la DM tipo 1 es frecuente que las alteraciones lipídicas se regularicen una vez controlada la hiperglucemia con la insulina. Por ello las concentraciones séricas de lípidos son similares a la de los individuos no diabéticos. Es por supuesto necesario a veces descartar una hiperlipidemia primaria asociada. Las publicaciones españolas sitúan la hiperlipidemia de la DM tipo 1 próxima al 20% sin cambios significativos respecto a la población general de los mismos edad y sexo³⁰.

La DM tipo 2 cursa con frecuentes alteraciones lipídicas incluso con un control glucémico adecuado. La prevalencia de alteraciones lipídicas en la DM tipo 2 es muy frecuente. M. Laakso³¹ refiere un colesterol superior a 250 mg/dL en el 54% de los diabéticos y un 19% son portadores de hipertrigliceridemia o descensos de HDL. En el estudio NHANES el 42% de los diabéticos tenían triglicéridos superiores a 200 mg/dL. En estudios españoles los pacientes diabéticos tienen elevados al menos uno de los tres parámetros lipídicos en el 50% de los casos.

La hipertrigliceridemia, como parámetro más constante, puede preceder en años a la aparición de hiperglucemia y, asociada a la disminución de HDL, es 2-3 veces más frecuente en la población diabética que en la no diabética.

En el Paris Prospective Study³² el único factor que iba asociado de forma significativa con la mortalidad cardiovascular en la DM era una cifra de triglicéridos superior a 125 mg/dl y el mejor predictor de mortalidad coronaria fueron los niveles bajos de HDL.

La cardiopatía isquémica se eleva exponencialmente en función de la hipercolesterolemia en diabéticos y no diabéticos y, para cada valor de hipercole-

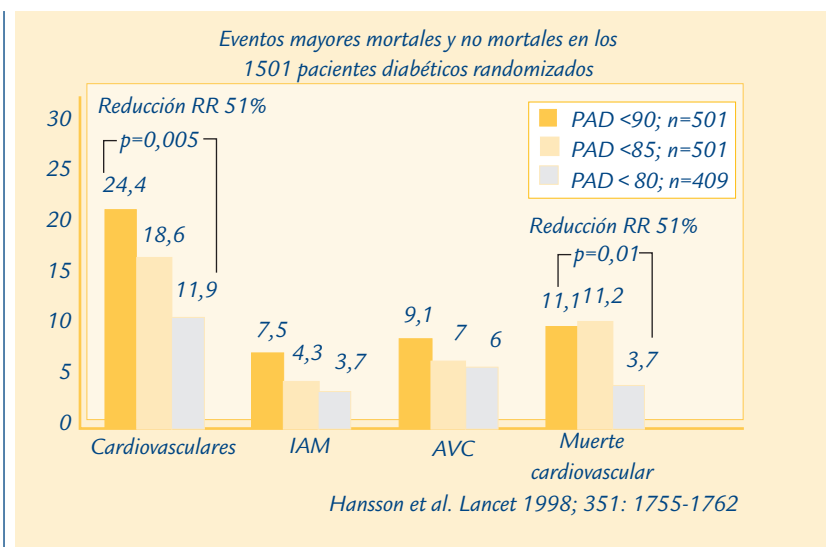


Figura 6. Estudio HOT, complicaciones cardiovasculares según PA diastólica

terolemia, los diabéticos tienen tasas de mortalidad 3-5 veces superiores a la población no diabética. Para un mismo número de los tres factores de riesgo, los diabéticos tienen 3-5 veces más mortalidad cardiovascular.

Distintos estudios (HPS, Lipids in Diabetes Study, CARDS, ASPEN, WOSCOPS y los clásicos 4 S, CARE y LIPIDS) han demostrado una clara disminución de las complicaciones cardiovasculares en el paciente diabético (20 a 35%) bajo la medicación hipolipemiente y en un reciente metaanálisis; Gould³³ señala que el efecto de tratamiento con estatinas sobre el riesgo de mortalidad cardiovascular y total es directamente proporcional al grado de disminución de los lípidos séricos de manera que cada reducción del 10% de los niveles de colesterol reduce la mortalidad cardiovascular en un 15% y la mortalidad total en un 11%.

Tabaco

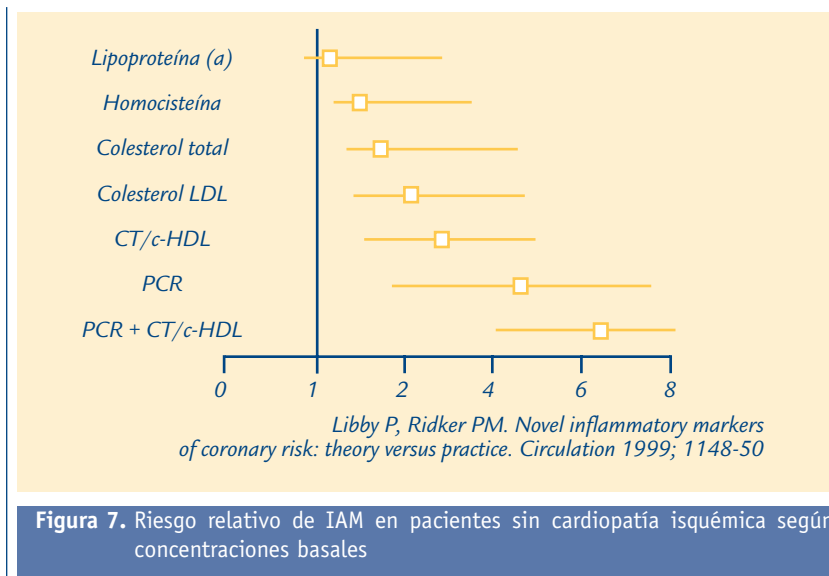
El tabaco ha sido considerado como un factor de riesgo en el paciente diabético en diversos estudios epidemiológicos recogidos por Will³⁴ (figura 8).

Estudios prospectivos posteriores demuestran que el consumo de tabaco es un factor de riesgo independiente para la DM tipo 2.

Diversos estudios longitudinales (MRFIT, Finnish Prospective Study, Paris Prospective Study) demostraron que el consumo de tabaco tiene un riesgo relativo de muerte por cardiopatía isquémica para el diabético de 2,2 frente al 1,2 en pacientes no diabéticos³⁵. Resultados de metaanálisis de estudios observacionales y de intervención fueron aplicados al estudio MRFIT en seguimiento a los 10 años de pacientes diabéticos y no diabéticos señalando que la intervención con mayor beneficio potencial en ambos grupos fue dejar de fumar, superior al control de la PA, toma de antidiabéticos y estatinas.

El hábito de fumar se ha relacionado con el desarrollo precoz de múltiples complicaciones en el paciente diabético desde la microalbuminuria a la neuropatía³⁶.

En el estudio World Health Organization Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes, la mortalidad por todas las causas es más alta en las personas que habían dejado de fumar en un plazo de 10 años en proporción con la duración e intensidad del consumo.



	Población general		Diabéticos	
	no	sí	no	sí
Fumadores				
Coronariopatía	1	x2	x4	x12
Enfermedad cerebrovascular	1	x2	x2,5	x10
Vasculopatía periférica	1	x6	x5	x40

Figura 8. Tabaco y riesgo cardiovascular

También es importante la protección del fumador pasivo diabético o no diabético para reducir la mortalidad cardiovascular. Estudios observacionales han demostrado que aspirar el humo que exhala un fumador incrementa el riesgo cardíaco un 23% en los hombres y un 25% en las mujeres.

Sedentarismo-obesidad

El sedentarismo posibilita la expresión de la DM sobre una base de predisposición genética a través de distintos mecanismos donde el papel fundamental lo tiene la resistencia insulínica que ya ha sido comentada.

La Encuesta Nacional de Salud publicada en 1997 indicaba que el 45,6% de la población española es sedentaria en tiempo libre y tiene en general bajo grado de actividad física lo que supone un riesgo importante de desarrollar DM³⁷.

Probablemente existe una *distribución geográfica*, siendo más inactivas las Autonomías del Sur y por tanto debe existir en ellas más predisposición a la DM. El riesgo relativo de desarrollar DM en las personas inactivas frente a las activas oscila entre 1,35-2,64³⁸.

Independientemente de las circunstancias dietéticas y sociales que facilitan el sobrepeso y la obesidad, el grado de actividad física es mejor factor predictivo de aumento de peso que las estimaciones de la ingesta de grasas.

Los datos actuales permiten estimar la *prevalencia de obesidad* en España en el 14,5% para la población entre 25 y 60 años. La prevalencia de obesidad en la mujer es del 15,7% y en el hombre del 13,3%. El 39% de la población adulta tiene sobrepeso (IMC superior a 25)³⁹ (figura 9).

El riesgo relativo de desarrollar DM tipo 2 en las personas obesas frente a las de peso moderado oscila entre 3-11%.

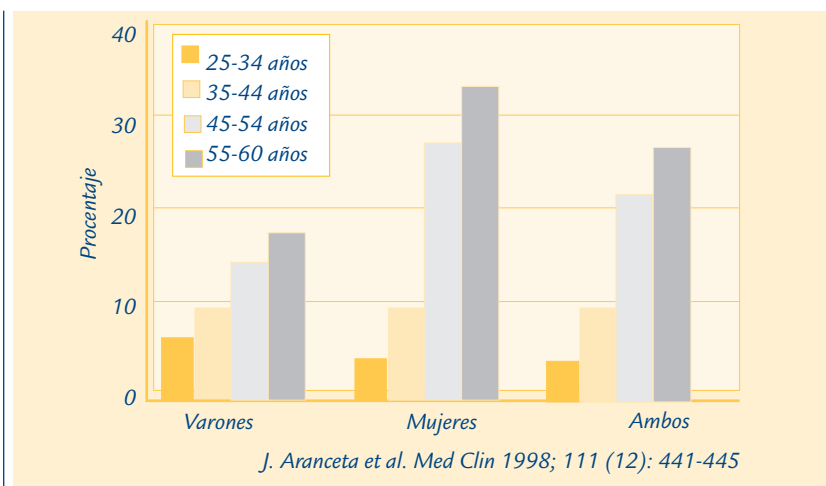


Figura 9. Prevalencia de la obesidad en España

La DM tipo 2 es más prevalente en personas mayores, con una incidencia que aumenta con la edad en progresión lenta desde la 3ª a la 6ª década de la vida, asociándose a un aumento del peso corporal y aproximadamente el 80% de los individuos con DM tipo 2 tienen sobrepeso o son obesos³⁹.

La obesidad va acompañada por un riesgo cardiovascular elevado por la coexistencia de DM y otros factores de riesgo particularmente dislipemia, insulinoresistencia e hipertensión.

No todos los pacientes obesos tienen un perfil metabólico predictivo de riesgo de enfermedad cardiovascular y es *la distribución regional del tejido adiposo* un importante factor implicado en la etiología de las alteraciones metabólicas de los obesos. La obesidad abdominal se correlaciona con una alteración del perfil metabólico e incluye hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, descenso de HDL y valores aumentados de LDL (pequeñas y densas) y forma parte del síndrome dislipémico de resistencia a la insulina aumentando significativamente el riesgo de cardiopatía isquémica⁴⁰.

En la exploración de este tipo de obesidad comienzan a establecerse *interrelaciones de datos exploratorios* objetivándose que una relación cintura-cadera alta es un factor predictivo independiente de mortalidad cardiovascular en hombres y

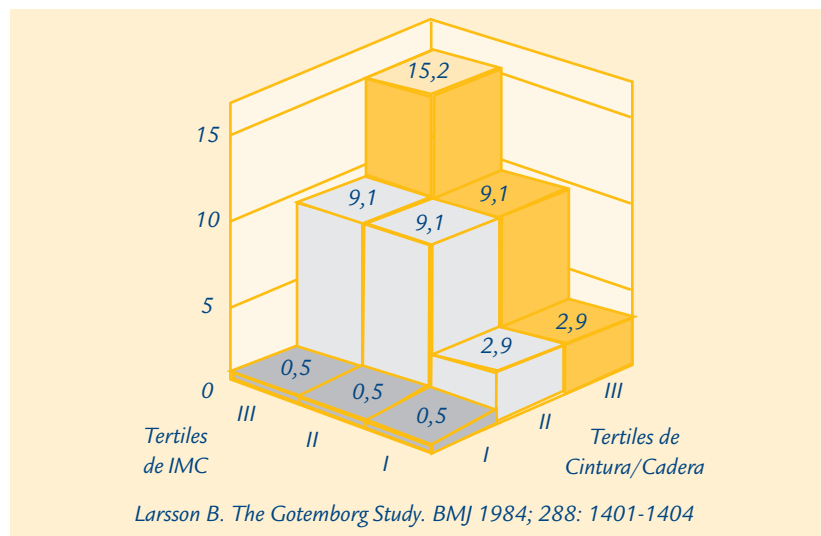


Figura 10. Probabilidad (%) de desarrollar DM en un seguimiento de 13,5 años

en mujeres y del desarrollo posterior de DM tipo 2 (grupo de investigación de Gothenburg)⁴¹(figura 10).

Recientemente Steppan⁴² ha descrito una sustancia producida por los adipocitos, la resistina, que puede estar implicada en la resistencia insulínica y que puede constituir el nexo de unión entre la obesidad y la DM tipo 2.

Función renal y proteinuria como factores de riesgo cardiovascular en el paciente diabético

La asociación de micro-albuminuria y/o alteración renal y la presencia de enfermedad cardiovascular han sido mejor estudiadas cada día y se ha demostrado una *relación cuantitativa entre prevalencia de enfermedad cardiovascular y concentraciones séricas de creatinina y urinaria de albúmina*⁴³.

Revisando algunos estudios significativos consideremos los resultados: estudio HDFP⁴⁴: la elevación de la creatinina sérica (superior a 1,7 mg/dl) aumenta el riesgo cardiovascular 2,2 veces a los 8 años del seguimiento. A medida que

aumenta la creatinina se observa un incremento de hasta el 60-80% de los episodios cardiovasculares incluso desde elevaciones discretas de creatinina. Estudio NHANES 2⁴⁵: la mortalidad asociada a la disminución de la función renal fue 5 veces mayor para los pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 70 cc/min comparados con los que tenían un aclaramiento normal.

El estudio HOT²⁶ relaciona *la creatinina y el aclaramiento de creatinina* con la aparición de accidentes cerebrovasculares y en este estudio la creatinina y la albuminuria fueron importantes predictores, independientes y no interrelacionados, de mortalidad cardiovascular si bien la presencia de ambos factores en el mismo paciente aumentaba el riesgo de éste.

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que los individuos con proteinuria y microalbuminuria tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

La microalbuminuria es un factor de riesgo de eventos cardiovasculares tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos y se correlaciona con daño orgánico global y desarrollo de todo tipo de complicaciones cardiovasculares⁴³.

La microalbuminuria predice la insuficiencia renal en pacientes con DM tipo 1 y marca una mortalidad cardiovascular prematura en DM tipo 2 y en la población general.

Aparece en un 40% de la DM tipo 1 y en un 30% de la DM tipo 2. En la primera es el marcador del daño glomerular que mejor predice el desarrollo de proteinuria franca y fallo renal progresivo. En la DM tipo 2 el valor predictivo está peor establecido y va asociado con otros factores de riesgo.

La presencia de albuminuria es predictora de riesgo cardiovascular tanto en morbilidad como mortalidad en pacientes con DM tipo 1 y tipo 2^{43,46}. En el estudio NHANES, en 16 años de seguimiento de mortalidad cardiovascular, se produjeron 6,2 muertes x 1.000 en sujetos sin proteinuria frente a 37,2 x 1.000 cuando la proteinuria era superior a 300 mg/dl. A medida que aumentaba la insuficiencia renal existía un aumento progresivo de la mortalidad cardiovascular⁴⁶.

La albuminuria es expresión de la extensión de la enfermedad aterosclerosa y microvascular difusa con la asociación de factores de riesgo.

En el paciente diabético con nefropatía la excreción urinaria de albúmina es un parámetro diagnóstico y evolutivo tanto para la insuficiencia renal como para la marcador del riesgo vascular.

Valmadrid⁴³, que sigue a una población diabética tipo 2 durante 12 años, señala un riesgo relativo de mortalidad cardiovascular de 2,61 en los pacientes proteinúricos frente a los que no la tienen, independientemente de otros factores de riesgo incluido el control de la diabetes.

Rius⁴⁷, en un análisis multivariante, en pacientes diabéticos tipo 2, objetiva que la excreción de albúmina es una variable independiente para el riesgo cardiovascular junto a la Hb glicada y la retinopatía diabética.

Las intervenciones necesarias para estabilizar la creatinina y reducir la presión arterial a niveles iguales o inferiores a 125/75 mmHg como niveles óptimos, junto al tratamiento con otros factores de riesgo, aumenta la supervivencia. Los IECA reducen la mortalidad, el deterioro de la función renal y la proteinuria en pacientes diabéticos selectivamente en la DM tipo 1, y los ARA-II demuestran una reno-protección significativa en la DM tipo 2^{48,49}.

Breve referencia a otro grupo de factores o marcadores de riesgo implicados en la patología cardiovascular del paciente diabético

Resistencia insulínica-hiperinsulinismo^{50,51}

La resistencia a la insulina es considerada como un rasgo característico de la DM tipo 2 y un determinante importante en su patogenia. Podría ser por sí misma un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y ya ha sido comentada en el primer capítulo.

Para valorar el efecto de la resistencia insulínica en la génesis de la patología cardiovascular puede considerarse que, sobre una base genética, se desarrolla la resistencia insulínica que, asociada a factores ambientales como la obesidad y el sedentarismo, facilita el desarrollo de un hiperinsulinismo compensador.

Las vías de actuación del hiperinsulinismo ocasionan un efecto yatrógeno directo, dentro del síndrome de resistencia insulínica, que asocia hipertensión, dislipemia, obesidad y acción de la hiperglucemia por defecto funcional de la célula beta.

Múltiples estudios (Quebec Cardiovascular Study, ARIC, IRAS, Helsinki Policemen Study, entre otros) y un metaanálisis informan que la insulinemia es una variante continua relacionada con el riesgo cardiovascular, los episodios coronarios

y el accidente cerebrovascular, y señalan la potente coalición de hiperinsulinemia, obesidad, hipertensión arterial y dislipemia.

Disfunción endotelial^{52,55}

La hiperglucemia va asociada con una alteración (descenso) de la relajación dependiente del endotelio mediada por el óxido nítrico (NO) y los radicales libres producidos en el estrés oxidativo reducen significativamente la vida media del NO.

La hiperglucemia produce un aumento de sustancias vasoconstrictoras dependientes del endotelio como endotelina 1 y activa el sistema proteína quinasa intracelular que puede facilitar una mayor expresión endotelial de la ECA aumentando los niveles periféricos de angiotensina II con su efecto vasoconstrictor.

En el diabético están aumentados una serie de factores de crecimiento y citocinas que a su vez se liberan y potencian la disfunción vascular, siendo los más significativos el TNF-alfa, TGF-beta y el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular).

Tanto la hipertensión arterial como el hiperinsulinismo y la dislipemia son procesos capaces de facilitar la disfunción endotelial.

Estrés oxidativo^{56,57}

D. Giugliano⁵⁶ considera que, en la patogenia de las complicaciones vasculares asociadas a la DM, el estrés oxidativo es el factor aislado más importante y crea un desequilibrio entre la producción y eliminación de radicales libres, inestables y oxidantes, alterando rápidamente el funcionalismo y la estructura celular y tisular.

En el diabético se producen más radicales libres y se eliminan menos y sus factores facilitadores son la oxidación, los productos finales de glicoxilación no enzimática (AGE), entre ellos la LDL-glucosilada, que es menos aclorada por los receptores de LDL y más fácilmente oxidada, y la vía del sorbitol activada.

Hipercoagulabilidad^{58,59}

En el paciente diabético existe un desequilibrio entre actividad procoagulante y actividad fibrinolítica a favor de la primera.

Las alteraciones hematológicas respecto a la coagulación descritas en el paciente diabético pueden potenciar el riesgo cardiovascular y se resumen en las siguientes:

- a) **Alteraciones de las plaquetas**, con aumento de la adhesividad y mayor tendencia a la agregación plaquetaria incrementando los valores basales de tromboxano A2 y PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas) que interfiere en la formación de la placa de ateroma y en el remodelado vascular.

La vida media de las plaquetas suele estar disminuida.

- b) **Alteraciones de la coagulabilidad** que se resumen en los siguientes puntos:
- Aumento del factor Von Willebrand relacionado con la duración de la diabetes y que se hace más patente cuando en el paciente diabético aparece microalbuminuria.
 - Aumento del fibrinógeno, del factor 7 y complejos trombina-antitrombina que facilitan la resistencia del coágulo allí donde se ha producido la agresión endotelial.
 - Aumento del fibrinopéptido A, de los productos de fragmentación de la protrombina en sus fracciones 1 y 2 y alteraciones en el complejo trombina-antitrombina III.
- c) **Alteraciones de la fibrinólisis** demostrando una menor actividad fibrinolítica a nivel de la pared vascular facilitada por un aumento del PAI 1.

Homocisteína⁶⁰

La homocisteína, con los problemas que presenta su concreta valoración, actúa sobre la barrera endotelial facilitando una actividad protrombótica, disminuyendo la disponibilidad de NO y aumentando la matriz extracelular y la producción de colágeno.

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo cardiovascular con incremento del riesgo en el diabético de 1-2 veces sobre el paciente no diabético.

Inflamación^{61,62}

El componente inflamatorio de la enfermedad arteriosclerosa es cada día más importante en la patogenia de la enfermedad y los indicadores de actividad inflamatoria, especialmente la PCR y el fibrinógeno, tienen una alta sensibilidad en la predicción del riesgo cardiovascular.

Como inductores de la inflamación y en el desarrollo de la placa de ateroma se han valorado agentes infecciosos (*Chlamydia*, *Helicobacter*, *Herpes virus*) con títulos en suero a veces elevados frente a estos agentes infecciosos.

Con factor antigénico previo conocido o sin él, el mecanismo inflamatorio es fundamental en la patogenia del riesgo vascular.

Existe, pues, una interacción de factores y marcadores del riesgo con distinto grado de expresividad en la población diabética que intervienen en el efecto lesivo vascular y por ello estas interacciones obligan a plantear una estrategia de riesgo multifactorial y multidisciplinar cuya aplicación supone un excelente control en la evolución del paciente diabético³.

Bibliografía

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes 1995-2025. Prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
2. Feener EP, King GL. Vascular dysfunction in Diabetes Mellitus. *Lancet* 1997; 350 (Supl 1) 9-13.
3. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393.
4. Goday A, Serrano Ríos M. Epidemiología de la Diabetes Mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin* 1994; 102: 306-315.
5. Goday A. Epidemiología de la Diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 657-670.
6. Banegas JR, Graciani A, Villar F, Rodríguez Artalejo F. Impacto de la Diabetes en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en España. *Med Clin (Barc)* 2002; 3 (4): 2.
7. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
8. World Health Organization, International Society of Hypertension. 1999 WHO-ISH Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
9. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J et al. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 992-9.
10. Turner RC, Mills H, Neil HA, Stratton IM, Hanley SE, Matthews DR et al. Risk factors for coronary arterial disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus (UKPDS 23). *BMJ* 1998; 316: 823-828.
11. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979; 241: 2035-2038.

12. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laasko M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
13. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.
14. Atienza FJ, Pérez F, Matalobos E, González L, Cordero F, Domínguez I. Morbimortalidad en diabéticos seguidos durante 5 años. *Hipertension* 2002; 19: 200-205.
15. UKPDS Group. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
16. International Collaborative Group. Asymptomatic hyperglycemia and coronary heart disease: a series of papers by the International Collaborative Group based on studies in fifteen populations. *J Chronic Dis* 1979; 32: 829-837.
17. Continho M, Gerstein HC, Wang J, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-240.
18. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
19. Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Predictors of stroke in middle aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke* 1994; 25: 1157-1164.
20. Malmberg K for the DIGAMI Study. Prospective randomized study on insulin treatment on long term Survival acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997; 314: 1512-1515.
21. Bragular Baur E, Coca Payeras A. Epidemiología de la hipertensión en la diabetes tipo 2. Grupos de trabajo en HTA (SEH-LELHA) 2000: 1-8.
22. García Vallejo O, Lozano JV, Vegazo O, Jiménez FJ, Rodríguez G, Alonso FJ. Situación de la presión arterial en pacientes diabéticos atendidos en atención primaria. Estudio DIAPA. *Hipertensión* 2002; 19 Suppl 2: 17-8.
23. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988; 166: 1713-1724.
24. González Juanatey JR, Alegría E, García Acuña JM, González Maqueda I, Lozano JV en representación de los investigadores del grupo CARDIOTENS 1999. Impacto de la diabetes en las enfermedades cardíacas en España. Estudio CARDIOTENS 1999. Impacto de la diabetes en las enfermedades cardíacas en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 686-691.
25. Rius F, Pizarro E, Castells I, Salinas J, Sanmartí A, Romero R. Renal function changes in hypertensive patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1995; 55 (Suppl): 88-90.
26. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin

- in patients with hypertension: principals results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
27. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people of diabetes mellitus: Results of the HOPE study MICROHOPE Substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
 28. Wincour PH, Durrington PN, Ishola M, Hillier VF, Anderson DC. The prevalence of hiperlipidemia and related clinical features in insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Q J Med* 1989; 70: 265-76.
 29. Taskinen MR. Quantitatives and qualitative lipoprotein abnormalities in Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1992; 41: 12-17.
 30. Carmena R, Ascaso F, Tebar J, Soriano J, González Bayo E. Hiperlipidemia y diabetes. *Actas XIII Congreso N. SEMI* 1988: 141-179.
 31. Laakso M. Epidemiology of diabetic dyslipemia. *Diabetes Rev* 1995; 3: 408-422.
 32. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, Richard JL, Ducimetiere P, Thibult N et al. Hypertriglyceridemias a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11 years follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologica* 1989;97:946-952.
 33. Gould AL, Rossouw JE, Santanello MC, Heyswe JF, Furber CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit impact of statin trials. *Circulation* 1998;24 (Suppl):S58-S61.
 34. Will J, Galuska D, Ford E, Mokdad A, Callo E. Cigarette smoking and diabetes mellitus: Evidence of positive association from a large prospective study. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 540-46.
 35. Haire-Joshn D, Russell GE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1887-1898.
 36. Chatuverdi N, Steens L, Fuller J. Which features of smoking determine mortality risk in former cigarette smokers with diabetes? *Diabetes Care* 1997; 20: 1266-1272.
 37. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997.
 38. Bouchard C, Blair SN. Introductory comments for the consensus of physical activity and obesity. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: 498-501.
 39. Aranceta J, Pérez C, Serra LI, Ribas L, Quiles J, Vioque J et al. Prevalencia de la obesidad en España: Estudio SEEDO-97. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 441-445.
 40. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhemsén L, Björntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow-up of participants in the study of men born. *BMJ* 1984; 288: 1401-4.
 41. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 years follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *BMJ* 1984; 289: 1261-63.
 42. Stepan CM, Bayley ST, Bhat S, Brown EJ, Bannerjee R et al. The hormone resistance lands obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312.
 43. Valmadrid CH, Klein R, Moss S, Klein B. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1093-100.

44. Shulman N, Ford C, Hall D, Blanfox M, Simon D, Langford H et al. Pronostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function: results from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Hypertension* 1989; 13: 8-93.
45. Jones CA, McQuillan GM, Jusek JW, Eberhard MS, Herman WH, Coresh I et al. Serum creatinine levels in the US population; third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 992-99.
46. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zimman B, Dinneen SF, Hoogwerf B et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and non diabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-6.
47. Rius F, Salinas I, Lucas A, Romero R, Sanmarti A. A prospective study of cardiovascular disease in patients with type 2 Diabetes: 6,3 years of follow-up. *J Diabetes Compl* 2002; 16: 1-8.
48. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996; 156: 286-9.
49. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA et al for the Colaborative Study Group. Renoprotective effect on the angiotensin-receptor antagonist irbersartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
50. Serrano Ríos M y miembros del Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes. La resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2002.
51. Ruige JB, Assendelft WJJ, ekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease. A meta-analysis. *Circulation* 1998; 97: 996-1001.
52. Pinkey JH, Stehouwer CDA, Copack SW, Yudkin JS. Endothelial Dysfunction: cause of the Insuline Resistance Syndrome. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl 2): 9-13.
53. Feener EP, King GL. Vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350 (Suppl 1): 9-13.
54. Chan NN, Vallance P, Colhoum HM. Nitric oxide and vascular responses in type I diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 137-147.
55. Idris L, Gray S, Donnelly R. Protein Kinase C activation: isozyme-specific effects on metabolism and cardiovascular complications in diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 659-673.
56. Gíngliano D, Ceriello A. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-267.
57. Maxwell SR, Thomason H, Sandler D. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 484-490.
58. Davi G, Catalano I, Aversa M. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322: 1769-1774.
59. Ford I, Singh TP, Kitchen S, Makris M, Ward JD, Preston FE. Activation of coagulation in diabetes mellitus in relation to the presence of vascular complications. *Diabet Med* 1991; 8: 322-329.

60. Hoogeveen EK, Kotense P, Jacobs C, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ. Hyperhomocysteinemia increases risk of death specially in type 2 diabetes: 5 year follow-up of the horn study. *Circulation* 2000;101:1506-1511.
61. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-733.
62. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-436.

Protocolo de estudio y evaluación del riesgo cardiovascular en el paciente con diabetes mellitus tipo 2

A. Sánchez Rodríguez*, P. Conthe Gutiérrez**,
M. Serrano Ríos***

**Presidente de SEMI. Catedrático de Medicina Interna.
Servicio de Medicina Interna I.*

Hospital Universitario de Salamanca

***Medicina Interna. Hospital General Universitario
Gregorio Marañón. Madrid*

****Catedrático de Medicina Interna y Coordinador del
Grupo de Trabajo de la SEMI*

3



La Diabetes Mellitus tipo 2 condiciona y se asocia a un importante número de complicaciones cardiovasculares, que en gran medida pueden ser prevenidas o retrasadas en su aparición¹.

Existe actualmente un amplio grado de disparidad en las directrices para el abordaje diagnóstico y terapéutico del riesgo cardiovascular en el paciente diabético.

El objetivo general y básico se centra en modificar su historia natural protegiendo su vida y el daño vascular de sus órganos diana, atendiendo preventivamente a la protección de eventos cardiovasculares de diversa naturaleza¹⁻¹⁰, hacia los que el paciente diabético se encuentra especialmente expuesto.

Es necesario reconocer el alto riesgo cardiovascular que presentan los pacientes con DM2 como principal causa de morbilidad, estratificando con precisión este riesgo y tratando agresivamente, de forma precoz, integrada y priorizada, todos los factores modificables en el paciente con DM2 asociados frecuentemente a un síndrome metabólico^{1-3, 5, 6, 8}.

Protocolo de visita inicial en el paciente con diabetes mellitus tipo 2

En la evaluación inicial del paciente con diabetes mellitus tipo 2 ya reconocida, deben considerarse componentes de la visita inicial (tabla 1) *la historia clínica*.

Tabla 1. Componentes de la visita inicial

Historia clínica

- Síntomas, resultados de pruebas de laboratorio y resultados de exploraciones especiales relacionados con el diagnóstico de la diabetes.
- Registros previos de AIC.
- Patrones de alimentación, estado nutricional y antecedentes de peso.
- Detalles de programas de tratamiento previos, incluyendo la educación propia sobre la nutrición y la diabetes, las actitudes al respecto y las creencias - expectativas de salud sobre la salud.
- Tratamiento actual de la diabetes, incluyendo medicaciones, planes de alimentación y resultados del control de la glucemia y utilización de datos por el paciente.
- Antecedentes de ejercicio físico.
- Frecuencia, gravedad y causa de complicaciones agudas como cetoacidosis e hipoglucemia.
- Infecciones previas o actuales, sobre todo cutáneas, en los pies, dentales y genitourinarias.
- Síntomas y tratamiento oftalmológicos, genitourinarios y función digestiva, corazón, sistema vascular periférico, pie, complicaciones cerebrovasculares asociadas a diabetes.
- Medicamentos que pueden afectar a la concentración sanguínea de glucosa u otros factores.
- Factores de riesgo de aterosclerosis: tabaquismo, hipertensión, obesidad, dislipemia y antecedentes familiares.
- Antecedentes y tratamiento de otros trastornos, como trastornos endocrinológicos y de la conducta alimentaria.
- Antecedentes familiares de diabetes y otros trastornos endocrinológicos.
- Factores de hábitos de vida, culturales, psicosociales, educativos y económicos que puedan influir en el tratamiento de la diabetes.
- Tabaco, alcohol y/o uso abusivo de sustancias tóxicas.
- Anticoncepción y antecedentes reproductivos y sexuales.

nica exhaustiva, exploración física, evaluación del laboratorio y posibles derivaciones así como los datos complementarios básicos disponibles para evaluar la presencia (y/o el riesgo) de complicaciones cardiovasculares, revisando minuciosamente el grado de control previo de diversos factores y hábitos de vida y los distintos tratamientos previa-

Tabla 1(cont.). Componentes de la visita inicial*

Exploración física

- Talla y peso. Estimación de IMC. Perímetro abdominal.
- Determinación de la presión arterial, con determinación ortostática
- Exploración del fondo del ojo.
- Exploración oral.
- Palpación de tiroides.
- Exploración cardíaca.
- Exploración abdominal (perímetro).
- Evaluación de los pulsos por palpación.
- Exploración de manos y dedos de la mano.
- Exploración de los pies.
- Exploración neurológica.
- Exploración cutánea (acantosis nigricans y lugares de inyección de insulina).
- Signos de enfermedades que puedan originar diabetes secundaria (por ejemplo, hemocromatosis, enfermedad pancreática).

Evaluación básica de laboratorio (inicial)

- Hb A1c.
- Perfil de lípidos en ayunas, con colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos y colesterol LDL.
- Análisis de microalbuminuria en todos los pacientes con diabetes tipo 2 y en los DM tipo 1 superiores a 5 años de evolución.
- Creatinina sérica.
- TSH en todos los pacientes con DM tipo 1 y en la DM tipo 2 solamente si está indicado clínicamente.
- Electrocardiograma.
- Análisis de orina, proteínas y sedimento.

Otras posibles derivaciones

- Educador de diabetes y dietista, si no lo hace el médico o el personal de la consulta.
- Evaluación oftalmológica.
- Otros especialistas, pruebas complementarias y servicios si están indicados por datos clínicos.

* Adaptado de Management of type 2 diabetes. Published by National Institute for Clinical Excellence. London Sept 2002 (2)

Tabla 2. Ejemplo de hoja de seguimiento en el paciente diabético

**CUIDADO DEL PACIENTE DIABÉTICO
HOJA DE SEGUIMIENTO**

Nombre del paciente: _____

NHC: _____

Patología asociada: _____

Medicación antidiabética: _____

		DIRECTRICES	ACTUACIÓN	FECHAS							
3 A 6 MESES	Control glucémico	Ayunas Prepandrial Postpandrial	Revisar autocontroles								
		Cada 3-6 meses	HbA1c(<7%) Hipoglucemias								
	HTA	Objetivo < 130/80	Registros PA Medicación								
	Otros	BMI20-27	Kg/m ²								
		Cuidado de pies	Examen EEII								
ANUALMENTE Y/O CUANDO ESTÉ INDICADO		Estilo de vida	Tabaquismo, ejercicio, dieta, estres								
	Lípidos	Perfil en ayunas con los objetivos establecidos	LDL Triglicéridos Colesterol total/ HDL Métodos de reducción de lípidos								
	Riñón	Screening de nefropatía Tipo 1: Si>15 años y 5 años de evolución. Anual Tipo 2: Al diagnóstico y anualmente	Microalbuminuria (alb/creat)								
	Ojos	Tipo 1: Si>15 años y 5 años de evolución. Anual Tipo 2: Al diagnóstico y anualmente	Oftalmologo con dilatación pupilar								
	Neuropatía	Anestesia periférica Dolor, disfunción eréctil, trastornos gastrointestinales	Exploración Historia y exploración								
	Educación	Soporte y ayuda interprofesional	Educación sobre diabetes y lípidos								
		Vacunas									
		Ver notas sobre progreso clínico									

National Excellence for Clinical Excellence. Set. 2002 (www.nice.org.uk)

mente empleados^{1,2}. Algunas directrices insisten en la conveniencia de utilizar unas hojas o ficheros específicos para el paciente diabético² (tabla 2).

Los objetivos del tratamiento deben establecerse con el paciente, la familia y el equipo de asistencia primaria, en coordinación con los especialistas cuya valoración puntual se requiera, dependiendo de las manifestaciones clínicas del paciente.

La valoración por el médico internista del paciente diabético con alto riesgo, dificultades en el control o sospecha de alteraciones en distintos territorios vasculares, pueden ser de gran utilidad, evitando la “atomización” de cuidados, por varios especialistas.

Seguimiento periódico

- *La evaluación sucesiva del grado de control* (una vez establecidos unos objetivos realistas y consensuados con el paciente) es de máxima importancia. Dada la importancia de la *dieta* en la diabetes así como *hábitos* y *estilos* de vida se recomienda revisar estos puntos en *cada visita periódica* y realizar una amplia *educación diabetológica*. Los pacientes con DM deben recibir orientación dietética individualizada para conseguir los objetivos nutricionales.
- En todos los pacientes con DM se recomienda un *programa de actividad física regular* diseñado después de ser sometido a una evaluación médica detallada, y adaptado a la capacidad funcional de cada paciente.
- *Los factores de riesgo cardiovascular deben valorarse de forma evolutiva y siempre al menos una vez al año*. De forma orientativa, se aconsejan una serie de medidas y determinaciones básicas que aparecen reflejadas en la tabla 3.
- En todos los pacientes diabéticos ex fumadores debe incluirse sistemáticamente la revisión de este hábito y *la confirmación del abandono definitivo del tabaco*. En los pacientes fumadores siempre se incluirá el consejo médico antitabaco claro y razonado, ofreciéndose apoyo en la consulta. La supresión del tabáquico es un componente sistemático del tratamiento de la diabetes.
- Es recomendable incluir en el interrogatorio la posible presencia de *síntomas sugerentes de cardiopatía coronaria y otros datos de vasculopatía sistémica*. No hay evidencia de que las pruebas de esfuerzo en diabéticos asintomáticos mejore el diagnóstico. Sin embargo los pacientes con signos o síntomas sugerentes de alteración cardiovascular pueden ser candidatos a un estudio más profundo:

Tabla 3. Periodicidad controles en la DM tipo 2
Prioridades básicas a considerar (evidencia A)

	PERIODICIDAD
Al inicio:	
HC + EF + Lab + ECG + Derivaciones consideradas	
Estimación riesgo cardiovascular	
Educación diabetológica	TODAS LAS VISITAS
• Control HTA <130/80 mmHg si TAd > 110	TODAS LAS VISITAS (lo que se precise)
• Autoncontrol glucémico	
Glu. basal y postprandial	1-2 semanal (?)
HgbA1c < 7%	cada 3 meses
• Lípidos (LDL y perfil...)	al menos 1/año
• Microalbuminuria	al menos 1/año

Adaptado de ADA Diabetes Care; 2002; 25; 213-219

ecocardiograma, ergometría, coronariografía, etc., según las circunstancias concretas de éstos.

Examen rutinario en cada visita

- Siempre se anotarán *las constantes* incluyendo peso, presión arterial y una evaluación general.

La presión arterial (PA) debe determinarse en todas las visitas sistemáticas que se realizan al paciente diabético. Cuando las cifras sean superiores a 130/80 debe programarse nueva visita para confirmar las cifras elevadas.

Debe realizarse una determinación ortostática de la PA para evaluar la presencia de neuropatía autonómica.

- No existen unos estándares universales de programación de *controles glucémicos* sucesivos. Es deseable la corrección de la hiperglucemia crónica en la DM2, mediante un control razonable (glucemia basal < 120 mg/dl HbA1c < 7%), porque ha mostrado su capacidad de reducir complicaciones microvasculares, aunque parece tener un limitado beneficio en el desarrollo de complica-

Tabla 4. Control glucémico en la diabetes

Valores plasmáticos (mg/dl)	Normal	Objetivo	Acción adicional sugerida
Glucosa media preprandial	<110	90-130	<90/> 150
Glucosa media antes de acostarse	<120	110-150	<110/>180
Glucosa media postprandial (mg/dl)	<140	110-150	>180
HbA1c (%)	<6	<7	>8

Diabetes Care 2002; 25: 213-219

ciones macrovasculares. Por ello deben programarse medidas periódicas de autocontrol con el objetivo de lograr glucemias preprandiales entre 90-130 mg/dl (110-150 antes de acostarse) y Hb glicosilada inferior a 7%. Se recomienda programar un análisis de *Hemoglobina glucosada* al menos dos veces al año en pacientes que alcanzan los objetivos del tratamiento (y que tienen un nivel de glucemia estable) y trimestralmente en pacientes cuyo tratamiento se ha modificado o no alcanza los objetivos de la glucemia (tabla 4).

- Valorar en cada visita los valores y la sistemática en la técnica del paciente para *autocontrol de la glucosa* sanguínea. La disminución de HgbA1c se ha asociado a una reducción de las complicaciones microvasculares y neuropáticas de la diabetes mellitus. Los pacientes que tengan una expectativa de vida larga, cognoscitivamente intactos, pueden llevar a cabo un programa de autocontrol de glucemia que retrase la aparición de complicaciones microvasculares y que disminuya el riesgo de complicaciones hiperglucémicas.

Tabla 5. Concentraciones diana de lípidos en la diabetes

	Objetivo	Grado de evidencia
Colesterol LDL	<100 mg/dl (2,6 mmol/l)	B
Colesterol HDL	Varones > 45 mg/dl (1,15 mmol/l) Mujeres > 55 mg/dl (1,40 mmol/l)	C
Triglicéridos	<150 mg/dl (1,7 mmol/l)	C

Diabetes Care 2002; 25: 213-219

Tabla 6. Alteraciones de la excreción de albúmina

Categoría	Recogida de 24h (mg/24h)	Recogida a intervalos preestablecidos (µg/min)	Muestra a cualquier hora µg/mg de creatinina
Normal	<30	<20	<30
Microalbuminuria	30-299	20-199	30-299
Albuminuria clínica	≥300	≥200	≥300

- Respecto a la determinación del *perfil lipídico* en el adulto diabético se recomienda su determinación al menos una vez al año y con mayor frecuencia si se precisa alcanzar determinados objetivos no conseguidos. En adultos, con valores de lípidos de riesgo bajo, se debe repetir la evaluación de lípidos cada 2 años.

Los pacientes que no alcanzan los objetivos de lípidos con modificación de los hábitos de vida precisan tratamiento farmacológico (tabla 5).

- Es necesario realizar periódicamente determinación de *microalbuminuria* (albuminuria en rango de 30-299 mg/24 horas) dado que su detección confirmada implica un acreditado marcador de riesgo cardiovascular y de mayor progresión a insuficiencia renal (tabla 6).

Esta determinación (microalbuminuria) debe realizarse al menos anualmente desde el diagnóstico, en todos los pacientes diabéticos tipo 2 y en los pacientes con DM tipo 1 con una evolución igual o superior a 5 años.

- *Los cuidados de los pies* (consecuencia de neuropatía diabética y trastornos microvasculares) han demostrado ser de gran utilidad para disminuir el riesgo de úlceras y necrosis.

Requieren una exploración completa de los pies para evitar factores de riesgo predictivos de úlceras y amputaciones. Realizar una inspección visual a los pies en cada visita programada.

- *La retinopatía diabética* es una complicación microvascular muy específica de esta enfermedad y que requiere una valoración especializada, al menos de forma anual.

Diabetes tipo 1: exploración inicial ocular completa con dilatación a los 3-5 años de comienzo.

Diabetes tipo 2: poco después de realizar el diagnóstico.

- Atención a otras complicaciones ya conocidas clínica y biológicamente detectables.
- Es, por último, de gran importancia en la programación del seguimiento óptimo del paciente diabético (diagnóstico y terapéutico), la provisión de un mecanismo (idealmente con soporte informático) que sirva de *recordatorio automatizado* a los profesionales y cuidadores sobre los controles requeridos y las directrices actuales al respecto. Para ello, la colaboración de enfermería, la disponibilidad de material educativo, y la “complicidad” del paciente y sus cuidadores es imprescindible para un abordaje organizado, sistemático y multifactorial que requiere el paciente diabético.

Se adjunta un modelo de hoja o ficha de seguimiento para pacientes diabéticos, con recordatorio de directrices. (tabla 2).

Asistencia de personas mayores (>70 años) con diabetes

15-20% de los pacientes mayores de 70 años son diabéticos.

- En pacientes con complicaciones diabéticas avanzadas, enfermedad asociada limitante de vida y/o alteración cognoscitiva o funcional es razonable establecer dianas de tratamiento más altas (menos exigentes).

Objetivos razonables: glucemia basal < 140 mg/dl y glucemia postprandial <200-220 mg/dl.

- Pueden ser tratados con el mismo régimen farmacológico de enfermos más jóvenes aunque es necesario un cuidado especial para prescribir y controlar el tratamiento farmacológico.

Prevención e identificación de la cardiopatía isquémica

En 1998 se publicaron las recomendaciones de varias sociedades europeas¹¹ para la prevención coronaria, que han sido revisadas en Agosto 2003, insistiendo en el origen multifactorial de la enfermedad coronaria y subrayando la importancia de la estimación del riesgo absoluto de sufrir un evento coronario en los 10 años siguientes.

Para el cálculo del riesgo y su proyección existen tablas para el paciente diabético, basadas en las ecuaciones de riesgo de Framingham, y adaptaciones a países donde existen datos epidemiológicos fiables¹⁷.

Para identificar la presencia de cardiopatía isquémica (CI) en pacientes diabéticos sin síntomas claros o sugestivos de CI se recomienda un abordaje basado en los factores de riesgo en la evaluación diagnóstica inicial y en el seguimiento posterior. Los factores de riesgo deben evaluarse al menos anualmente.

Los candidatos para la prueba de identificación de enfermedad coronaria mediante prueba de esfuerzo (ECG) son los que presentan:

- Síntomas cardíacos típicos o atípicos.
- ECG en reposo anormal.
- Antecedentes de enfermedad oclusiva periférica o carotídea.
- Hábitos de vida sedentarios, edad superior a 35 años y diseño para realizar un programa de ejercicio físico.
- Dos o más de los factores de riesgo ya conocidos.

No hay evidencia actualmente de que las pruebas de esfuerzo en pacientes asintomáticos con factores de riesgo mejoren el diagnóstico.

Los pacientes con ECG de ejercicio anormal e incapaces de realizar un ECG de ejercicio necesitan pruebas adicionales o alternativas. Las pruebas de perfusión nuclear con estrés y la ecografía de estrés son procedimientos diagnósticos muy útiles para ello.

Por último, debe destacarse la importancia del control de la Tensión Arterial en la mayoría de los pacientes diabéticos, por lo que este parámetro merece evolutivamente la mayor importancia en el seguimiento de todo paciente diabético. Usualmente serán precisos 2 ó 3 fármacos antihipertensivos para obtener y mantener cifras inferiores a 130/80 mmHg¹³.

Bibliografía

1. ADA Standards of Medical Care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25: 233-48.

2. Management of type 2 diabetes. Published by National Institute for Clinical Excellence. London Sept 2002 (www.nice.org.uk).
3. Third Report of the National Cholesterol Education Program. National Heart Lung and Blood Institute. (NCEP Adult Treatment Panel III) National Institute of Health. *NIH Publication* n° 1-3670. 2001.
4. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.
5. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
6. Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 Diabetes Mellitus. *New Engl J Med* 2002; 347: 1342-9.
7. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laasko M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New Engl J Med* 1998; 339: 229-43.
8. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
10. Laasko M, Kuusisto J. Understanding patients needs diabetology for cardiologist. *Eur Heart J* 2003; 5: b5-13.
11. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140: 199-270.
12. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdán F et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 253-261.
13. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. *NIH Publication JAMA* 2003; 289: 2534-2573.

Diabetes y corazón:

Repercusión cardiovascular de la diabetes mellitus tipo 2

P. Conthe, E. Visus

Medicina Interna. Hospital General Universitario

Gregorio Marañón. Madrid.

4

Introducción

En los últimos años se ha hecho más patente la importancia de las complicaciones cardiovasculares asociadas a la diabetes mellitus (DM), que quizá anteriormente tenían un menor protagonismo (en especial de cara al paciente y a los familiares), centrándose la percepción del trastorno casi exclusivamente en los aspectos puramente metabólicos, que sin embargo son menos trascendentes en términos de cantidad y calidad de vida. Hasta un 80% de los diabéticos fallecerán por alteraciones arterioscleróticas y serán también estas complicaciones en un porcentaje similar el motivo más común de hospitalizaciones en esta enfermedad. (figura 1)¹⁻³.

La expresividad clínica de complicaciones vasculares en el paciente con DM, tanto en la tipo 1 (antes llamada insulín dependiente o infanto-juvenil) como en la más frecuente DM tipo 2 (propia del adulto y el anciano y que supone en la práctica más del 90% de los casos) es ciertamente variada. El riesgo cardiovascular atribuible al hecho de ser diabético se ha equiparado recientemente al que presentan pacientes no diabéticos con enfermedad arteriosclerótica clínica, aunque este tema admite controversia. Nos referimos en lo sucesivo a la DM2, mayoritaria en la práctica clínica.

El estudio Framingham ya evidenció que la presencia de DM doblaba la tasa de enfermedad cardiovascular ajustada a la edad en el varón y la triplicaba en la mujer². La DM2 es considerada actualmente como un factor de riesgo independiente (posiblemente el más importante de todos), incluso cuando se realiza un ajuste para otras variables como el tabaco, hipertensión arterial (HTA), hipercolesterolemia e hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Los diabéticos tienen además mayor presencia de otros factores asociados como dislipemia, HTA, disfunción endotelial, alteraciones protrombóticas, etc., multiplicándose el ries-

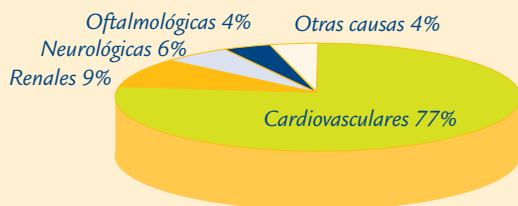


Figura 1. Complicaciones en la DM que requieren de hospitalización.

go cardiovascular y configurando el llamado síndrome metabólico, entidad de gran prevalencia y trascendencia clínica.⁴⁻⁶

Los pacientes diabéticos a lo largo de su evolución presentarán habitualmente algún tipo de enfermedad cardíaca, generalmente de origen multifactorial. Con frecuencia se presenta en la DM-2 cardiopatía coronaria, cardiopatía hipertensiva, y alteraciones en la función diastólica propias del envejecimiento. Además de estas causas es un motivo de controversia permanente si existen alteraciones específicamente derivadas de una posible miocardiopatía propiamente diabética^{7,8}. Se han descrito múltiples alteraciones patológicas del “corazón diabético” como fibrosis intersticial y perivascular, edema intersticial, lesiones microvasculares y aneurismas, engrosamiento de la membrana basal, etc. También son reconocidas las alteraciones en la regulación del sistema nervioso autónomo propias de la DM y que condicionan los trastornos en la frecuencia frente a distintos estímulos fisiológicos o farmacológicos. Todos estos factores hacen que el corazón del diabético sea muy propenso a padecer insuficiencia de forma acelerada como ha quedado puesto en evidencia en múltiples estudios epidemiológicos¹⁻³. El factor diabetes multiplica varias veces el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica, y este cociente de riesgo atribuible a la DM-2 puede incrementarse hasta más de 10 veces si consideramos específicamente a la mujer con DM respecto a la mujer no diabética¹⁻³. Se ha reconocido desde hace largo tiempo, la frecuente presencia de isquemia e incluso necrosis silente o con baja expresividad clínica en la DM, lo que ha sido atribuido a la denervación auto-

nómica, ya comentada, característica de esta enfermedad, sobre todo en fases avanzadas. La DM propicia además algunas características especiales en la enfermedad coronaria. La extensión de la enfermedad arteriosclerótica es por lo común mayor en número de lesiones, más abigarrada y difusa en la DM. La cardiopatía isquémica (CI) en todas sus presentaciones clínicas y la insuficiencia cardíaca (IC) constituyen las principales manifestaciones de enfermedad cardiovascular en la DM. Los pacientes diabéticos con IAM tienen globalmente peor pronóstico, expresado en mayor número de complicaciones (IC, angina post-infarto) y por supuesto mayor mortalidad a corto y largo plazos^{9,10}. También la enfermedad cerebrovascular, vasculopatía periférica y la nefropatía vascular generan una importante morbimortalidad.

Por todo ello, hoy en día, el objetivo primordial en la atención sanitaria del paciente diabético debe centrarse en obtener una mejoría pronóstica en número de eventos cardiovasculares, reducción de mortalidad precoz y obviamente, mantenimiento de la máxima calidad de vida y funcionalidad posible. Aparte de los aspectos puramente metabólicos hiperglucémicos/hipoglucémicos, que también son importantes, el diabético requiere de una sensibilización sobre la importancia de la prevención cardiovascular y protección de sus órganos vitales. A pesar de las grandes oportunidades de intervención mostradas en amplios ensayos clínicos en los subgrupos de pacientes diabéticos, la población diabética general ha experimentado escaso beneficio en la práctica clínica¹¹. Sin embargo, sigue percibiéndose la DM por muchos pacientes y cuidadores como una enfermedad básicamente metabólica – hiperglucémica, antes que cardiovascular -. Los datos disponibles actualmente en nuestro entorno indican claramente que existe aún un amplio margen de mejoría en la actuación preventiva cardiovascular en la población diabética¹². La adecuación de la práctica diaria a las directrices y recomendaciones de expertos es escasa incluso en los pacientes con enfermedad arteriosclerótica clínica. El paciente diabético se beneficiará especialmente de una aproximación terapéutica rigurosa e integrada abordando todos los factores de riesgo cardiovascular modificables¹³. En los últimos años se ha puesto en evidencia la eficacia de la intervención agresiva sobre los factores de riesgo tradicionales (HTA, dislipemia, sedentarismo, tabaco, etc.) y cómo esta intervención debe iniciarse en fases precoces y no sólo en la DM establecida^{13,14}.

Epidemiología

La prevalencia de la DM2 (que supone la gran mayoría de la población diabética) está aumentando a lo largo de todo el mundo en diversas sociedades con

distinto grado de desarrollo. De hecho la DM2 supone actualmente una de las enfermedades más comunes en todo el mundo. El término diabetes mellitus realmente se refiere a un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por hiperglucemia y, sobre todo por un alto riesgo de desarrollar complicaciones vasculares arterioscleróticas. El envejecimiento de la población y el aumento progresivo de la obesidad y el tipo de vida “civilizado” propio de las teóricamente sociedades avanzadas, son citados como los factores más contributivos a la creciente prevalencia de la diabetes mellitus de tipo 2 en todo el mundo en lo que se ha denominado nueva epidemia del siglo XXI. Más de un 90% de los diabéticos presentan esta forma de la enfermedad, definida por los criterios actuales de glucemia que fueron implantados en 1997¹. Más del 50% de los pacientes diabéticos tipo 2 tienen más de 60 años. Si la tendencia creciente continua, se ha estimado que en el año 2010 existirán en el mundo más de 200 millones de personas con DM2^{1,7}. Se estima que en EE.UU. existen más de 10 millones de individuos diabéticos y en España esta cifra parece aproximarse a los 2 millones de diabéticos^{1,15}. La prevalencia de la enfermedad depende del tramo de edad analizado y el área geográfica que se considere, refiriéndose unas cifras globales, entre el 6-10% de la población. Debe tenerse en cuenta además que la proporción de pacientes con DM2 no reconocida y, sobre todo a pacientes con intolerancia hidrocarbonada o hiperglucemia en rango no diabético, exceden con mucho a los pacientes diagnosticados de DM. Ello cobra importancia si consideramos que las alteraciones vasculares preceden en varios años al reconocimiento clínico de la enfermedad en la mayoría de los pacientes^{1, 14} (figura 2). La diabetes del adulto se presenta con frecuencia creciente a partir de los 30 – 40 años en similar proporción en varones y mujeres, generalmente asociada a sobrepeso.

La edad, la obesidad, el sedentarismo, la dieta y la historia familiar son sin duda los factores de riesgo más determinantes de padecer la diabetes tipo 2. La presencia de tabaquismo, aparte del daño directo cardiovascular, también favorece la presencia de DM2. El papel de la HTA en la progresión de los trastornos cardiovasculares en la DM 2 está fuera de toda duda. Es ilustrativo valorar la asociación entre presión arterial sistólica (PAS) y muerte cardiovascular en el estudio MRFIT en pacientes diabéticos¹⁰(figura 3). A cualquier nivel de PAS la mortalidad cardiovascular en la DM2 fue mayor en pacientes con DM que en los no diabéticos, pero sobre todo cuando aumenta la cifra de PAS se dispara el exceso de riesgo absoluto de mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos.

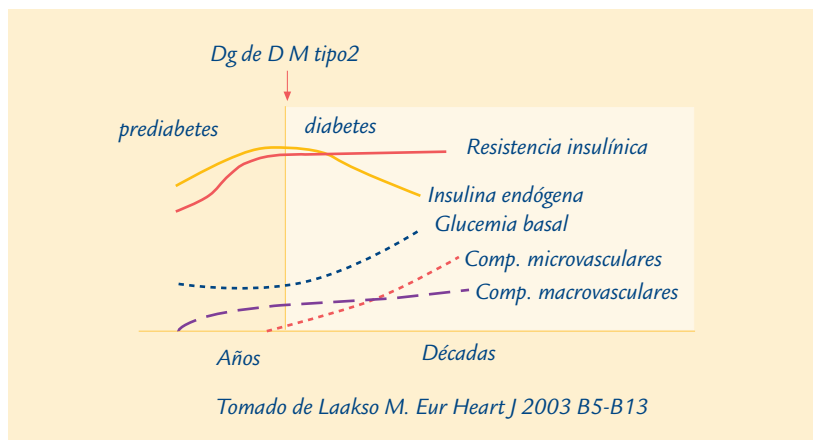


Figura 2. Evolución del estado de RI, niveles de insulina, glucemia basal y complicaciones macrovasculares y microvasculares en la diabetes y prediabetes (tipo 2).

Comúnmente la DM2 participa de una constelación de rasgos cardiovasculares configurando el llamado síndrome metabólico, con resistencia insulínica como nexa patógeno común que consideraremos posteriormente^{5,6}.

Aparte de las alteraciones directamente relacionadas con la hiperglucemia crónica, desestabilizaciones hipoglucémicas y otra expresividad clínica bien conocida, la diabetes va asociada a floridas complicaciones microvasculares (aproximadamente un 50% de los diabéticos desarrollarán retinopatía, 25% neuropatía, 23% nefropatía diabética...) y sobre todo a complicaciones cardiovasculares que por lo común son las que marcan la morbimortalidad de los pacientes con DM 2. La enfermedad arteriosclerótica es sin duda la mayor causa de morbilidad y mortalidad en la DM 2. Hasta un 80% de los diabéticos fallecerán por estas causas y también en un porcentaje similar las complicaciones cardiovasculares serán el motivo más común de hospitalizaciones en esta enfermedad. Algunas directrices y comités de expertos han considerado la DM2 como un equivalente al hecho de padecer enfermedad cardiovascular clínica al valorarse estudios longitudinales^{1,3,16}, que muestran cómo la mortalidad coronaria del diabético es similar al de los pacientes no diabéticos que han sufrido un evento coronario. En nuestro país y en general en el área mediterránea, no hay sin embargo datos que soporten esta afirmación. Otros estudios han mostrado una evolución cardiovascular más benigna en la población diabética respecto

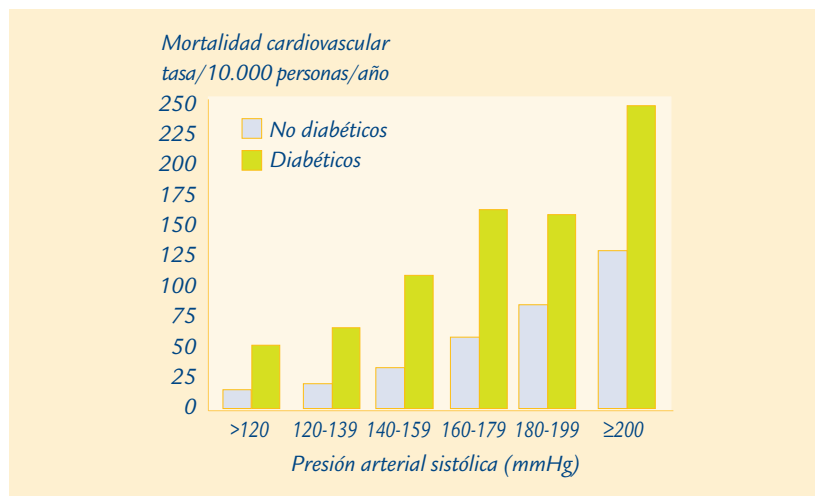


Figura 3. Riesgo de muerte cardiovascular según los valores de la presión arterial en el estudio MRFIT¹⁰.

a los no diabéticos con enfermedad coronaria¹⁷. No obstante, está fuera de toda duda que la DM reduce notablemente la esperanza de vida tanto en varones como en mujeres y los costes de la asistencia sanitaria vienen condicionados mayoritariamente por complicaciones cardiovasculares. Se considera que la morbimortalidad general atribuible al hecho de ser diabético se multiplica por 2-5 veces^{1,3,16}. En España la DM se refiere año tras año entre las principales causas de mortalidad con importancia progresiva especialmente en mujeres (INE, diciembre 2002). Desde el punto de vista de la hospitalización por causas cardiovasculares, la DM ocupa un lugar destacado y, según los últimos datos, más de uno de cada 3 pacientes hospitalizados por causas cardiovasculares es diabético¹⁸. En algunas comunidades la prevalencia de diabetes hospitalizada por causa cardiovascular es mayor y, por ejemplo, de las mujeres ingresadas por evento coronario más de la mitad presentan DM¹⁹. Por si fuera poco, los diabéticos en cualquier patología cardiovascular que se considere presentan una mortalidad mucho más alta que los no diabéticos^{10,11}. Además, de patología coronaria la DM multiplica sensiblemente el riesgo de patología vascular cerebral y su mortalidad triplica a la de los pacientes no diabéticos con ACV¹. El riesgo de arteriosclerosis carotídea y periférica se eleva enormemente, hasta por más de 10 veces, en la mujer.

Tabla 1. Síndrome metabólico**Factor de riesgo*****Obesidad abdominal:**

- Hombres
- Mujeres

Triglicéridos**Colesterol de HDL**

- Hombres
- Mujeres

Presión arterial**Nivel de glucosa en ayunas**

***3 o más FR definen
el Sd metabólico**

Nivel definitorio**(perímetro de cintura)**

>102 cm

> 88 cm

Igual o superior a 150 mg/dl

< 40 mg/dl

> 50 mg/dl

≥130/≥ 85 mm de Hg

≥ 110 mg/dl

NCEP III. JAMA 2001;285:2486-2497

Fisiopatología del riesgo cardiovascular en la diabetes

Diversos tipos de circunstancias predisponentes confluyen en la aparición de DM. La carga genética individual y familiar, la obesidad, el sedentarismo y otros hábitos favorecen la aparición de una inadecuada acción de la insulina sobre el metabolismo hidrocarbonado, la llamada resistencia insulínica (RI)^{1,4-6}. El trasfondo patógeno de la RI no ha sido bien esclarecido a pesar de ser profundamente investigada en diversas facetas. El estado de RI precede habitualmente la aparición clínica de DM2, incluso sin hiperglucemia basal y suele ir acompañada por la presencia de otros factores de riesgo como son la HTA, dislipemia (en especial aumento de triglicéridos y disminución de la fracción HDL), factores proagregantes y, sobre todo, obesidad, especialmente obesidad troncular o androide. La situación de RI por diversas vías predispone al daño cardiovascular (figura 4). Esta realidad clínica se ha reconocido como síndrome metabólico y ha sido recientemente redefinida permitiendo un reconocimiento de la misma a la cabecera del paciente sin determinaciones complejas (tabla 1). El reconocimiento de este síndrome desde el punto de vista conceptual pero sobre todo desde el punto de vista práctico de aproximación terapéutica es considerado crucial y una de las primeras prioridades en prevención cardiovascular. La presencia de RI se ha reconocido como un marcador de riesgo cardiovascular^{1,3}.

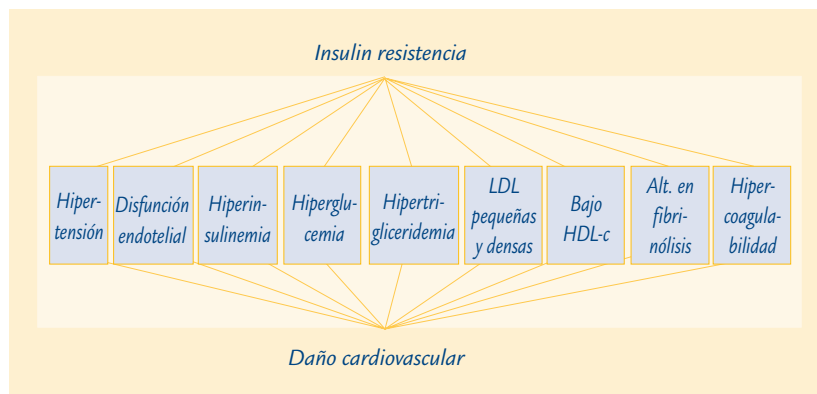


Figura 4a. Interrelación entre RI y daño cardiovascular.

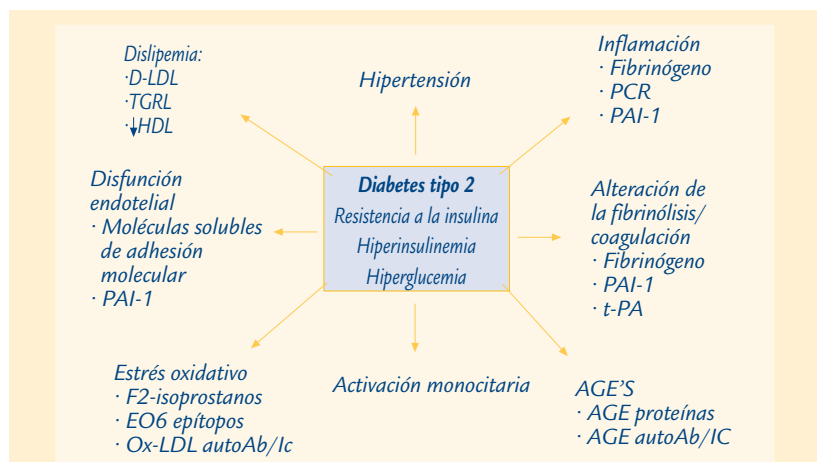


Figura 4b. Relación patogénica entre Diabetes tipo 2 y factores que disponen a la arterioesclerosis y la ECV.

La resistencia a la acción insulínica se atribuye en parte a anomalías en la metabolización de los ácidos grasos. El aumento de liberación de ácidos grasos libres a la circulación sanguínea (por resistencia de los adipocitos abdominales a la acción insulínica) estimularía una sobreproducción hepática de triglicéridos y

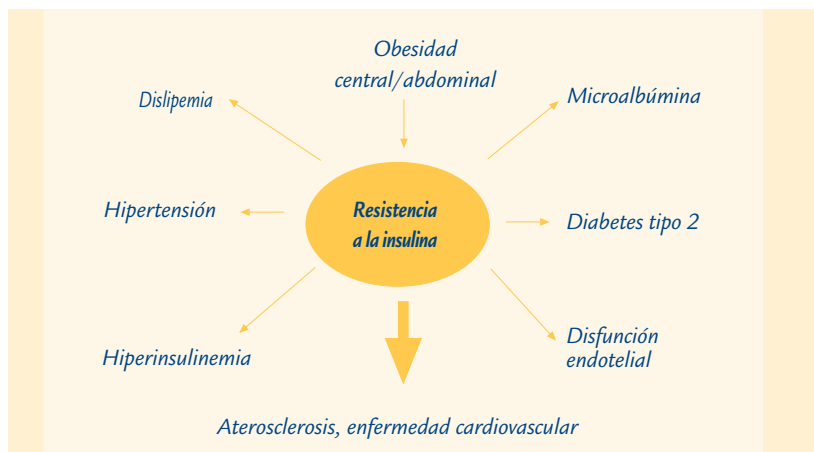


Figura 4c. Distintas facetas del síndrome de RI conducentes globalmente a la enfermedad arteriosclerótica.

una disminución de producción de HDL por el hígado. Esta hipótesis explicaría la asociación de RI con obesidad abdominal, la aparición de DM2 con el proceso de envejecimiento en el que va aumentando la masa grasa con respecto a la magra, y también explica la favorable acción preventiva de la limitación de la ingesta calórica y el ejercicio físico. La RI suele ir asociada con niveles elevados de insulina (hiperinsulinemia) generalmente coexistiendo con obesidad. Sin embargo la presencia de RI no es inhabitual en personas delgadas con HTA, agregación familiar de DM2, etc, posiblemente con una base genética determinante. La RI podría detectarse inicialmente por una sobrecarga oral de glucosa alterada y/o hiperglucemia postprandial en fase precoz, pero con frecuencia es reconocida ya cuando está muy establecida con hiperglucemia basal e hiperinsulinemia. Evolutivamente va asociada un agotamiento de la célula beta pancreática con menor secreción de insulina con hiperglucemia basal y postprandial franca (figura 2).

Normalmente la insulina provoca respuesta vasodilatadora en los vasos periféricos. Sin embargo, cuando existe RI, se produce un deterioro de la respuesta vasodilatadora, lo que puede contribuir a una mayor resistencia vascular. Evolutivamente se ve favorecida la presencia de hipertrofia y constricción vascular mantenida.

Existe también una toxicidad vascular derivada de la hiperglucemia crónica. Hace décadas que se conoce que la hiperglucemia *per se* atenúa la respuesta secretora de la célula beta y dificulta el transporte intracelular de glucosa. De esta forma la propia hiperglucemia crónica autoperpetúa una cierta resistencia insulínica. la presencia de hiperglucemia crónica puede lesionar las células endoteliales de diversas formas. En primer lugar induciendo una auténtica disfunción endotelial con alteración en la capacidad vasomotora. Aumenta además la síntesis de fibronectina y colágeno tipo IV. El acúmulo de colágeno y productos de glicosilación no enzimática provoca rigidez de los vasos, reclutamiento de macrófagos, ligazón de lipoproteínas, secreción de factores de crecimiento producidos por las plaquetas y proliferación de células musculares lisas. La hiperglucemia promueve inespecíficamente las reacciones de oxidación e inflamación acelerando todos los pasos del proceso arterioesclerótico. Desde el punto de vista clínico, un control glucémico inadecuado se ha mostrado asociado con un aumento de frecuencia de complicaciones macrovasculares (en mayor medida) y microvasculares (en menor medida) en pacientes diabéticos²⁰.

La activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y el sistema simpático tienen también un papel importante en la aparición de diabetes e hipertensión arterial facilitando el aumento del tono vascular y resistencia a la acción insulínica. Estos sistemas, necesarios para mantener la función cardiovascular manteniendo el tono de los vasos y el volumen vascular, tienen acciones más complejas. Cuando se encuentran hiperactivados crónicamente provocan una falta de adaptación de los tejidos a las señales metabólicas y tróficas, con acciones deletéreas. Parece claro que el sistema renina-angiotensina-aldosterona, cuando está hiperactivado, interfiere con la acción insulínica en diversos tejidos. La activación neurohormonal facilita la fibrosis e hipertrofia endotelial y del miocardio con disfunción endotelial, y alteraciones en los mecanismos fisiológicos de coagulación – fibrinólisis. Además se ve comprometida la estabilidad (vulnerabilidad) de las placas arterioscleróticas. Estos hechos podrían explicar la indudable acción beneficiosa en reducción de eventos cardiovasculares, que ha mostrado en los pacientes diabéticos la inhibición farmacológica de estos sistemas, en especial con ARA-II e IECAS²¹⁻²⁵ y que consideraremos posteriormente.

Diabetes en el contexto del síndrome metabólico.

Factores de riesgo vascular comúnmente asociados a la DM2

La mayoría de los pacientes diabéticos tienen rasgos asociados del llamado síndrome metabólico (síndrome X, plurimetabólico, síndrome de Reaven, etc)⁴⁻⁶

[tabla 1]). La presencia concomitante de obesidad abdominal, HTA, hipertrigliceridemia, descenso de HDL, etc., que es más la regla que la excepción, debe dirigir la actitud terapéutica a corregir todos los factores modificables de una forma integrada. Recientemente se ha mostrado la necesidad de una aproximación intensiva e integrada de todos los factores de riesgo habitualmente presentes en el paciente diabético¹³.

Obesidad

Más de un 90% de individuos con DM 2 tienen un IMC superior a 27 o franca obesidad (IMC >30). La RI está estrechamente relacionada con obesidad abdominal, posiblemente favorecida porque la grasa epiploica y la mesentérica son resistentes a la acción insulínica¹. El aumento de adiposidad visceral que va aconteciendo con la edad va asociado con la prevalencia creciente de HTA y DM2. A su vez las medidas encaminadas a disminuir la grasa corporal, tales como dieta hipocalórica, ejercicio físico habitual, etc., han mostrado su capacidad de prevenir la aparición de DM2^{1,26}. La presencia de obesidad magnifica el daño cardíaco directamente en la DM2 e indirectamente a través de la predisposición a cardiopatía hipertensiva e isquémica, y aumenta considerablemente el riesgo de padecer finalmente IC.

Dislipemia diabética

Uno de los factores que con mayor peso pueden contribuir a acelerar la aterogénesis en los pacientes diabéticos son las alteraciones cuantitativas y cualitativas de las lipoproteínas. El aumento de los niveles de triglicéridos y descenso de la fracción HDL colesterol son las alteraciones más propias de la DM2. La fracción HDL experimenta en la diabetes una aceleración de su aclaramiento. Además las partículas LDL son más pequeñas, glucosidades, oxidadas, densas y ciertamente más aterógenas. A igualdad de cifras el perfil lipídico es más aterógeno en el paciente diabético^{1,3}. Este perfil característico “diabético” dislipémico afecta a una gran proporción de pacientes con DM2 y por su citotoxicidad para el endotelio vascular requiere un tratamiento agresivo, ya que su corrección (habitualmente con estatinas y en menor medida con fibratos) se ha mostrado eficaz en reducción de eventos^{1,3,27}. La dislipemia diabética es uno de los factores determinantes, aunque no el único, de la elevada incidencia de cardiopatía isquémica clínica y subclínica en la DM2 que se ve multiplicada por más de 2 en el varón y por más de 3 en la mujer diabética.

Tabla 2. Algunas características de la HTA en el paciente diabético

Aumento de la resistencia vascular periférica
Aumento de respuestas vasoconstrictoras
Disminución de respuestas de vasorrelajación
Expansión del volumen plasmático
Mayor frecuencia de hipotensión ortostática
Mayor incidencia de HTA sistólica aislada
Ausencia de descenso tensional nocturno
Mayor frecuencia de hipertensión lábil
Mayor refractariedad para un control óptimo

HTA y DM2

El origen de la HTA en la DM2 es habitualmente multifactorial debido a las estrechas relaciones etiopatógenas que tienen estas dos enfermedades y que ya han sido comentadas. Cerca del 80% de los pacientes diabéticos padecerán a lo largo de su vida de HTA. Si se desarrolla algún tipo de nefropatía la presencia de HTA será la regla. A su vez, hasta un 50 % de las personas hipertensas tiene alguna forma de alteración del metabolismo hidrocarbonado y de hecho la HTA es considerado un estado de RI, especialmente cuando coexiste obesidad. Por tanto, la HTA predispone a padecer DM2 y la DM 2 predispone casi siempre a padecer algún grado de HTA. Se han señalado algunas características habituales de la HTA en el paciente diabético (tabla 2).

Desde el punto de vista de la intervención farmacológica²⁸, concuerda con el hecho de que la inhibición farmacológica de este eje con ARA -II²³⁻²⁵ o IECAS^{22,28} reduzca las probabilidades de que los pacientes tratados presenten DM2 a lo largo de su evolución. Esto ha sido demostrado en diversos ensayos clínicos y en especial en el estudio CAPPP²² y en el HOPE²⁹. Aparte de la base patógena común en factores genéticos y ambientales, es posible que la hipertrofia y vasoconstricción que ocurre en la HTA favorezca la menor disponibilidad de insulina en el músculo esquelético cerrando así el círculo HTA - DM2. La inhibición de este eje puede facilitar la señalización intracelular de la insulina.

En todo caso la HTA genera las principales complicaciones cardiovasculares y renales que marcan el pronóstico de la DM2 y en menor medida otras complicaciones microvasculares^{20,26}.

Tabaquismo y otros factores de riesgo en la DM2

El tabaquismo en la diabetes nunca puede ser olvidado por ser el principal factor vasculotóxico modificable y que requiere ser abordado en toda su trascendencia vital. Cada vez existen más pruebas de que el tabaquismo tiene un efecto sinérgico con la DM2 en cuanto a morbilidad y mortalidad. Sin embargo, la prevalencia de este hábito es prácticamente la misma que en la población general^{1,3,13}.

Aparte de los factores cardinales de riesgo vascular, en los que debe siempre incluirse el tabaquismo, existen otras anomalías que facilitan en la DM2 la disfunción endotelial y la agregación plaquetaria. Se han demostrado incrementos de la lipoproteína A (Lp a) en diabéticos, alteración en la actividad fibrinolítica, anomalías en la adhesividad y agregación plaquetaria, alteración en la hemostasis de cationes, disminución de los anticoagulantes fisiológicos (proteínas C, S, antitrombina-III...) generando por todo ello un sustrato complejo e interrelacionado que favorece la presencia de trombosis vascular en el paciente diabético. Las alteraciones en prostaciclina vasodilatadora, producción plaquetaria disminuida de óxido nítrico y predominio de endotelinas vasoconstrictoras magnifican la tendencia aterotrombótica que muestra luego gran trascendencia y expresividad clínica en la mayoría de los pacientes con DM2. Es destacable que la presencia concomitante de otros factores de riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos sólo justificaría un 50% del incremento de frecuencia de enfermedad coronaria propio de la diabetes.

Morbilidad cardiovascular en la diabetes mellitus 2.

Principales síndromes clínicos

La cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular, la insuficiencia cardíaca y, en menor medida, otras formas de arteriosclerosis: periférica, renal...etc. son las manifestaciones cardiovasculares de mayor importancia en la DM2. Puede considerarse que todas las complicaciones cardiovasculares son más frecuentes y graves en el paciente diabético que ve recortada su esperanza y su calidad de vida funcionalmente activa, cuando no se realiza una prevención adecuada. La arteriosclerosis del diabético tiene algunos rasgos generales característicos (tabla 3) independientemente del territorio vascular afecto. Mientras que en la población general las causas cardiovasculares suponen en torno al 40% de las causas de fallecimiento, en los pacientes diabéticos asciende al 80% del total¹. Debe recalcar que antes de aparecer diabetes franca, la enferme-

Tabla 3. Características peculiares de la enfermedad arteriosclerótica en el paciente diabético

- Afectación arteriosclerótica más precoz, extensa y difusa
- Presencia de isquemia-necrosis silente o con menor expresividad clínica
- Mayor presencia de factores de riesgo concomitantes: obesidad, HTA, dislipemia...
- Mayor impacto de la DM como factor de riesgo en la mujer
- Afectación microvascular
 - Disfunción endotelial-disminuida reserva coronaria
 - Cambios en el tono vascular-neuropatía vegetativa
 - Menor desarrollo de arterias colaterales
 - Distintas alteraciones protrombóticas en la DM
- Peor pronóstico en término de morbimortalidad tras un evento agudo

dad es precedida por largos períodos asintomáticos prediabéticos con hiperglucemia sólo postprandial y/o glucemias basales en rango no diabético. En estos períodos donde ya está presente la RI empiezan a desarrollarse las complicaciones macrovasculares.

Cardiopatía isquémica (CI)

La enfermedad coronaria se ve incrementada en la DM en frecuencia, precocidad de aparición, severidad y morbimortalidad. En el paciente con DM existen más eventos clínicos de todas las formas de presentación de la cardiopatía isquémica y es especialmente frecuente la isquemia silente. Los síndromes coronarios agudos, IAM, angina estable e inestable, muerte súbita ocurren con doble frecuencia en los pacientes diabéticos. Los estudios necrópsicos en pacientes diabéticos tiene una enfermedad coronaria más extensa y severa que los pacientes sin DM. Se estima que un 55% de los pacientes con DM2 tienen alguna forma de CI²¹. La CI aparece por término general unos 10-12 años antes en el paciente diabético, y a menudo presentará rasgos clínicos atípicos que dificultan su reconocimiento. La presencia de DM2 predispone especialmente a padecer CI en la mujer^{18,19}, restando el beneficio cardiovascular propio de la mujer. La sintomatología de la enfermedad coronaria en la mujer es frecuentemente de más difícil reconocimiento en la mujer que en el varón. Algunos datos confirman mayor retraso diagnóstico desde la aparición del dolor hasta el ingreso en una unidad de cuidados intensivos¹⁹. Distintos factores pueden estar invo-

lucrados en este hecho. Es posible que la mujer presente un distinto umbral al dolor y con frecuencia una expresividad clínica más atípica del dolor. Tradicionalmente, se ha considerado la enfermedad coronaria como una enfermedad del varón, pero es también cuantitativamente importante en la mujer (un 40 % de su mortalidad). La probabilidad de supervivencia es mayor en los varones que en las mujeres cuando se ha producido un evento coronario. Sin embargo, en la mujer se realizan menos procedimientos diagnósticos y menor intervencionismo¹⁹. A efectos prácticos en la clínica diaria, la aparición de un dolor con características anginosas o compatible con un origen coronario, aun con algunos rasgos atípicos, en una paciente con DM y alto riesgo cardiovascular, debe plantear de inmediato la posibilidad de angina.

La presencia de DM agrava el pronóstico en distintas formas clínicas de cardiopatía isquémica y también tras realización de cualquier tipo de intervencionismo coronario^{1,30}. Sin embargo, la cirugía revascularizadora y la angioplastia se han mostrado estrategias muy efectivas en el paciente diabético. Las tasas de reestensis son más altas en la DM, lo que se atribuye a una exagerada hiperplasia de la íntima, a disfunción endotelial y a mayor adhesión y agregabilidad plaquetaria entre otros factores. Las indicaciones de revascularización en el paciente con DM son las mismas que en el no diabético aunque suele haber más dificultades técnicas y en general es preferible la cirugía por la habitual afectación extensa multivaso. Desde el punto de vista de la terapéutica farmacológica todos los tratamientos que han mostrado eficacia en la enfermedad coronaria (antiagregantes, betabloqueantes, hipolipemiantes, antianginosos, etc.) han mostrado también utilidad en la DM, generalmente con mayor impacto^{31,32} al tratarse de subgrupos con mayor riesgo absoluto. El tratamiento betabloqueante post-IAM ha mostrado una capacidad de prevención del 48% en mortalidad frente a una reducción del 33% en sujetos no diabéticos. El paciente diabético con enfermedad coronaria clínica tiene sin duda un mal pronóstico en diversos estudios y su pronóstico no parece haber mejorado sustancialmente en los últimos años^{16,21,30}. Se ha estimado que tras un evento coronario la mortalidad al año en un paciente diabético oscila entre 36,9 y 42,2 %²¹. Merece destacarse que el grado de hiperglucemia se relaciona con peor pronóstico vital en los pacientes con DM2 que han presentado un evento coronario.

Insuficiencia cardíaca (IC)

El síndrome clínico IC sigue reconociéndose en la práctica por una constelación de signos y síntomas que se presentan en clínica por alguna forma de disfun-

ción cardíaca. Supone por ello un diagnóstico heterogéneo o síndrome final común de enfermedades muy prevalentes en la persona muy anciana en especial cardiopatía hipertensiva y cardiopatía isquémica. Sólo en una fracción de pacientes se realizan por lo común pruebas de imagen que demuestren directamente de forma inequívoca disfunción cardíaca. Más de la mitad de los pacientes con DM2, incluso encontrándose asintomáticos, pueden evidenciar algún tipo de disfunción ventricular en un estudio reglado⁷. En los últimos años se ha puesto en evidencia en múltiples registros de base hospitalaria cómo una mayoría de pacientes ancianos presentan un fallo diastólico predominante que llega a requerir el ingreso hospitalario^{1,33}. Este tipo de fallo es más característico de la mujer mayor y especialmente en pacientes diabéticos. Aproximadamente el 40 % de los pacientes atendidos en servicios de medicina interna con el diagnóstico de IC son diabéticos³³. En términos generales el paciente diabético tiene entre 2 y 5 veces más posibilidades de tener fallo cardíaco. En pacientes ancianos con frecuencia el signo más frecuente de isquemia aguda es la aparición de un diseño progresivo y síndrome clínico de IC congestiva. También puede ocurrir fallo sistólico más comúnmente en pacientes más jóvenes con historia de cardiopatía isquémica o con HTA mal controlada generalmente de forma prolongada. En diabéticos asintomáticos se han evidenciado alteraciones en función ventricular⁷. La presencia de hipertrofia ventricular izquierda en la DM2 va más allá de lo esperable por la prevalencia de la HTA, y se ha descrito una mayor masa miocárdica en los diabéticos con similar carga tensional⁷. Sin duda es uno de los factores que está contribuyendo a la frecuencia creciente de IC por fallo diastólico. El fallo sistólico en el paciente diabético se presenta más comúnmente cuando hay antecedentes de evento coronario o enfermedad valvular evolucionada. Sin embargo, es posible que en la DM exista una aceleración de la progresión desde disfunción ventricular asintomática precoz, hasta fallo sistólico franco. La llamada miocardiopatía diabética, con un amplio espectro de presentación desde formas asintomáticas precoces, hasta el paciente con IC avanzada, se caracteriza por una mayor rigidez miocárdica con fallo de llenado (diastólico) y sólo evolutivamente (por lo general por isquemia intercurrente) fallo sistólico con hipocontractilidad regional o generalizada⁷. La mayoría de autores se decantan por considerar la cardiopatía de la DM como un trastorno multifactorial donde la isquemia y la hipertensión tienen un papel determinante uniéndose a las alteraciones metabólicas endoteliales y microvasculares más específicas de la DM. En todo caso, ha sido y será muy difícil discernir los cambios producidos por la enfermedad diabética de los cambios derivados de la enfermedad hipertensiva e isquémica de los que la DM2 es factor determinante primordial.

La IC tiene en el diabético peor pronóstico al menos con similar disfunción sistólica. Ello puede deducirse de los grandes estudios de intervención, fundamentalmente con IECAS y betabloqueantes, en los que se muestra por regla general mayor mortalidad en los subgrupos de pacientes diabéticos. No existen amplios estudios específicamente diseñados para evaluar la IC del paciente diabético. En todo caso, no se han demostrado diferencias en el esquema terapéutico a introducir en el paciente diabético con IC respecto al no diabético. Si acaso un mayor margen de beneficio cuando se introducen IECAS, betabloqueantes y antialdosterónicos. El beneficio es también mayor en términos absolutos en los estudios realizados con ARA-II²³⁻²⁵. Sin embargo no existen en diabéticos con fallo diastólico (el más frecuente) estudios de mortalidad. Algunos estudios sobre este tipo de fallos y que incluyen un buen número de pacientes diabéticos, tales como el estudio I-Preserve y el estudio CHARM, no han sido concluidos y podrán aclarar el papel de los ARA-II en este contexto. No ha sido probado hasta el momento la hipótesis de que un control metabólico estricto en el paciente diabético con IC pudiera propiciar una mejor evolución en términos de morbimortalidad.

El pronóstico de la IC en el paciente diabético, aun ocurriendo por fallo diastólico, no es en absoluto benigno y multiplica la mortalidad por cuatro con respecto a sujetos controles. Cuando la DM2 va asociada a fallo sistólico por CI el pronóstico es muy desfavorable incluso a corto y medio plazos con mayor probabilidad de *shock* cardíogeno, muerte súbita y mortalidad superior al 35% al año. Sin duda, el tratamiento más eficiente de la IC en la DM2 es el abordaje preventivo. Considerar al paciente diabético como un candidato a padecer IC y establecer medidas generales preventivas es el primer punto. El control estricto e integrado de todos los factores de riesgo y la frenación del eje renina-angiotensina-aldosterona han mostrado en los últimos años un gran potencial preventivo de IC en la DM^{20,22-25}.

En la práctica la terapéutica de la IC en el paciente con DM2 se inicia muy tarde.

Otras alteraciones cardiovasculares también importantes en la DM 2 que merecen consideración por su alta frecuencia son la enfermedad cerebrovascular y la vasculopatía periférica (figura 5) con un riesgo atribuible a la DM muy considerable en varones y mujeres. La nefropatía será comentada brevemente y suele atribuirse habitualmente a alteraciones microvasculares-glomerulares, encuadrables dentro de la llamada nefropatía diabética.

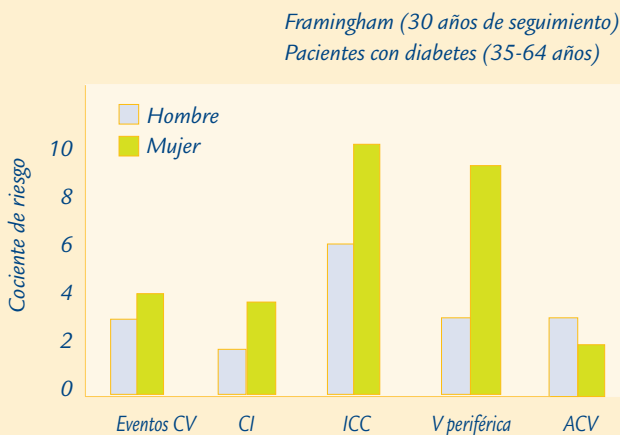


Figura 5. Riesgo cardiovascular en varones y mujeres diabéticos.

Enfermedad cerebrovascular

Estudios de caso control han documentado que el riesgo de cualquier forma clínica de ACV se encuentra muy incrementado en la DM2, estimándose un riesgo relativo general de 1,8 – 3,0. El estudio UKPDS y otros estudios han aclarado cómo el riesgo de ICTUS se encuentra muy relacionado con las cifras de TA, especialmente con la cifra de TA sistólica. Incluso en diabéticos con TA en cifras no llamativas (125–142 mmHg) se evidenció un riesgo de ictus doble que en los diabéticos con cifras menores de estos niveles. Es por ello que se aconseja mantener un control estrecho de la presión arterial en pacientes diabéticos. Además en pacientes con diabetes tratados con IECAS²⁹ se ha asociado a una reducción de hasta un 32% del riesgo de ictus. No hay sin embargo evidencias sólidas actualmente de que el control estricto de la hiperglucemia disminuya la incidencia de ictus. En pacientes que hayan presentado algún episodio previo de ACV la indicación de antiagregación es clara y se ha estimado una capacidad de reducción del 23% de ictus sucesivos¹. Cuando hay un origen embólico la anticoagulación es obligada salvo contraindicaciones concretas.

Vasculopatía periférica arteriosclerótica

La vasculopatía periférica precoz está muy incrementada en la DM2 por alteración macrovascular y microvascular. El riesgo relativo de presentar vasculopatía periférica atribuible a DM es aún mayor en la mujer diabética, multiplicándose éste por más de 10^2 (figura 5).

Nefropatía vascular arteriosclerótica y nefropatía diabética

La HTA y el proceso arteriosclerótico progresivo precede habitualmente y contribuye a agravar la nefropatía diabética. A su vez la nefropatía diabética, que afecta aproximadamente al 20% de sujetos con DM2, generalmente de forma tardía tras 15–20 años de evolución clínica de la enfermedad, condiciona la aparición de HTA, a menudo de más difícil control. Por lo general la glomerulosclerosis diabética sigue un curso paralelo al de la arteriosclerosis vascular diabética. La HTA asociada a nefropatía diabética se suele caracterizar por retención de sal y líquidos y también por importante aumento en la resistencia vascular periférica. La mayoría de los pacientes requerirán varios fármacos hipotensores para obtener cifras de control óptimo. En fases precoces la presencia de microalbuminuria (definida como albuminuria entre 30 y 300 mg/día) es un factor fuertemente predictivo de complicaciones cardiovasculares y también de progresión logarítmica de Insuficiencia Renal.

Implicaciones clínicas cardiovasculares.

Prioridades en la aproximación terapéutica al paciente diabético

El consumo de cigarrillos es la causa prevenible más importante de enfermedad vascular y este hábito tiene un efecto sinérgico en la diabetes. Toda asistencia sanitaria al paciente diabético en el ámbito de atención primaria o especializada debe contemplar un programa de información e intervención sobre este hábito cuando exista y en segundo término sobre el resto de medidas generales no farmacológicas bien conocidas.

En los últimos años se ha puesto en evidencia el gran beneficio (mensurable en amplios ensayos clínicos) que puede obtenerse en expectativa de vida y calidad de vida en los pacientes con alto riesgo cardiovascular y en especial en los pacientes con diabetes mellitus 2, mediante control tensional “exigente”^{1,10,11,14,22,33} y mediante un abordaje de todos los factores de riesgo presentes¹³. Es por ello que en los objetivos de control óptimo deben incluirse los parámetros tensio-

Tabla 4. Criterios de control de la DM tipo 2

	Objetivo de control	Intensificar intervención
Glucemia basal	80-110 mg/dl	>125 mg/dl
Glucemia postprandial	110-140 mg/dl	> 140 mg/dl
Glucemia al acostarse	100-140 mg/dl	> 160 mg/dl
HbA1c	< 7%	> 8%
Colesterol total	< 185 mg/dl	> 230 mg/dl
Colesterol LDL	< 100 mg/dl	> 130 mg/dl
Colesterol HDL	> 45 mg/dl mujer > 55 mg/dl varón	< 35 mg/dl < 45 mg/dl mujer
Triglicéridos	< 150 mg/dl	> 200 mg/dl
Presión arterial	≤ 130/80 mm de Hg*	> 130/80 mm de Hg*
Consumo de tabaco	No	Sí

Adaptado de ADA Diabetes Care 2002; 25:s33-s49

* Mayor descenso (> 125/75) si nefropatía

nales y lipídicos junto a los estilos de vida y objetivos de control glucémico (tabla 4). Respecto a la elección del tratamiento antihipertensivo inicial, aún existe cierta controversia^{1,3,14,20} aunque en los últimos años se ha destacado la conveniencia del bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona en la diabetes mellitus. El problema crucial es conseguir el control efectivo de las cifras con fármacos hipotensores adaptados al perfil y tolerancia del paciente. Los diuréticos en bajas dosis pueden seguir siendo una opción válida. Algunos estudios comparativos con 2 tipos de fármacos no han mostrado diferencias significativas. Es el caso del UKPDS²⁰, que comparó captopril y atenolol, y no demostró diferencias realmente significativas en los objetivos evaluados. El estudio CAPPP²² (IECA comparado con diurético o BB) mostró en la población diabética una menor tasa de infarto fatal y no fatal, así como de episodios cardiovasculares y mortalidad total. Muchos otros estudios han explorado diferencias de efectividad entre diversos tipos de fármacos, sin resultados trascendentes en la práctica clínica. La mayoría de las directrices actuales y comites de expertos subrayan los resultados favorables de IECAS y recientemente ARA-II^{1,22-25} en la población diabética con riesgo de daño renal, pero sin recomendar abiertamente un grupo de fármacos antihipertensivos en la población diabética general. Diversos gru-

pos de fármacos incluyendo regímenes iniciados por betabloqueantes, diuréticos y antagonistas del calcio también han demostrado eficacia en descender la tensión arterial y retrasar / evitar complicaciones cardiovasculares. Las evidencias más favorables para IECAS y ARA-II se han obtenido en protección renal en pacientes con microalbuminuria o proteinuria franca, reduciéndose efectivamente con estos fármacos la tasa de progresión de nefropatía e insuficiencia renal²³⁻²⁵, y en pacientes con hipertrofia ventricular electrocardiográfica³⁴. Por ello en pacientes con microalbuminuria o nefropatía deben considerarse de primera elección IECAS y ARA-II, vigilando inicialmente la evolución de los parámetros de función renal y potasio sérico. En pacientes con signos de hipertrofia ventricular izquierda los IECAS y/o ARA-II son una elección terapéutica avalada en la literatura. Los metaanálisis más recientes insisten en el mensaje de que, independientemente del fármaco elegido, lo crucial es conseguir un descenso sostenido de las cifras de presión arterial, que sea aceptablemente tolerado por el paciente. Debe destacarse que en la mayoría de los pacientes (al igual que en los ensayos con objetivos “exigentes” con la idea de tensión arterial diastólica <85 mmHg), se va a precisar, además de un seguimiento estricto de medidas generales, del uso de varios fármacos combinados para obtener los objetivos óptimos³⁵.

Los ensayos clínicos de intervención hipolipemiente han mostrado cómo los pacientes diabéticos obtienen claro beneficio de su acción centrándose también el objetivo principal del tratamiento en niveles de LDL-colesterol, al igual que en los individuos sin DM. Algunos estudios (WOSCOPS y AFCAPS) han probado la eficacia del tratamiento hipolipemiente en prevención primaria con dislipemia y se ha asumido que el beneficio significativo encontrado en ambos casos es extrapolable a sujetos diabéticos que deben ser siempre considerados de alto riesgo³. En prevención secundaria los estudios 4S y CARE mostraron también una mayor eficacia en el subgrupo de pacientes diabéticos^{36,37}. También se han comunicado recientemente estudios con fibratos en pacientes diabéticos (Va-HIT y DAIS), reduciendo eventos y enlenteciendo la progresión de la arteriosclerosis.

La antiagregación es recomendada, salvo contraindicaciones específicas, en pacientes con eventos cardiovasculares previos (prevención secundaria), diabético o no diabético, y en todo paciente diabético que presente alto riesgo vascular^{1,18}. Ello incluiría a diabéticos adultos con uno o más factores de riesgo añadidos tales como hipertensión, tabaquismo, obesidad, dislipemia, albuminuria o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz.¹. En la

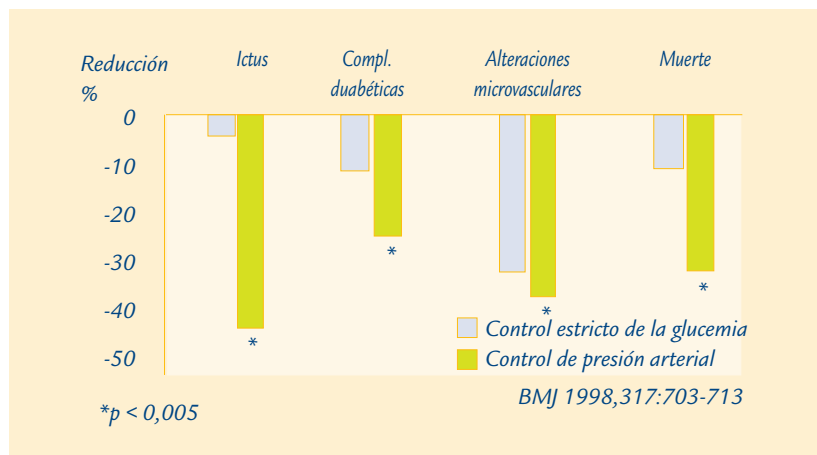


Figura 6. Estudio UKPDS reducción complicaciones cardiovasculares mediante control de glucemia y control tensional en el estudio UKPDS.

práctica, por tanto, la antiagregación está formalmente indicada en la gran mayoría de pacientes diabéticos a partir de la cuarta década de vida. Algunos estudios, como el HOPE²⁹ y el HOT³⁴, han mostrado beneficios en la utilización de AAS en prevención primaria en sujetos de alto riesgo, sobre todo en reducción de la enfermedad coronaria con leve aumento de fenómenos hemorrágicos. Algunos datos recientes realizados en nuestro medio muestran, sin embargo, una infrautilización de antiagregantes en prevención secundaria y primaria de alto riesgo, especialmente en las mujeres diabéticas³⁸ con perfil de alto riesgo cardiovascular.

Puede decirse que, en general, los estudios diseñados específicamente para mostrar la supuesta efectividad del control estricto metabólico en la DM2 no han deparado una evidencia convincente en cuanto a reducción de complicaciones cardiovasculares, aunque sí de alteraciones microvasculares y, en especial, de retinopatía^{8,20,26}.

Por tanto, el objetivo general y básico en la aproximación al paciente diabético se centra en modificar su historia natural protegiendo su vida y el daño vascular de sus órganos diana, atendiendo preventivamente a la protección de

eventos cardiovasculares de diversa naturaleza, hacia los que el paciente diabético se encuentra especialmente expuesto a padecer (en especial CI e IC), aunque con frecuencia desconozca este hecho crucial el paciente y sus cuidadores, más centrados habitualmente en el control glucémico.

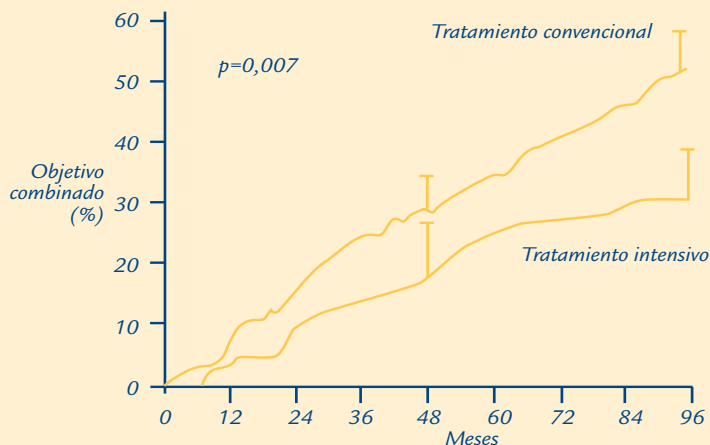
En primer lugar debe considerarse la importancia extrema de las medidas no farmacológicas que en la DM2 (como en ninguna otra enfermedad) han mostrado una capacidad preventiva de la propia enfermedad y de las complicaciones cardiovasculares de la misma. La abstención tabáquica deberá ser siempre (cuando exista este importante factor) la primera prioridad. La pérdida ponderal, si existe sobrepeso, con dieta hipocalórica y mediante ejercicio físico regular, son medidas acreditadas y eficientes.

En segundo lugar, la reducción de la presión arterial, especialmente la sistólica, es con mucho la intervención farmacológica más importante que puede realizarse para prevenir las complicaciones cardiovasculares propias de la diabetes y también para prevenir la progresión-aparición de insuficiencia renal³⁹.

Múltiples estudios clínicos de intervención^{1,3,6,13,20,22} han mostrado cómo la reducción de cifras (<130/80 o aún mayor) previene eficazmente la aparición de un buen número de complicaciones cardiovasculares mortales y no mortales y protege de la progresión a formas graves de insuficiencia renal. En los últimos años ha crecido la evidencia de que un inhibidor del eje RAA (ARA-II o IECA) debe formar parte del esquema antihipertensivo y magnificar la protección renal. Sin embargo, en la mayor parte de los casos, para descender las cifras mantenidamente a niveles óptimos va a ser necesario añadir un diurético y otros fármacos³⁹.

En la mayoría de pacientes diabéticos, aun siendo lo más importante el correcto control tensional (figura 6), no será suficiente y resultará preciso iniciar otros tratamientos, en especial terapia hipolipemiente y antiagregante, así como un razonable control de la hiperglucemia crónica con objeto de retrasar la aparición de complicaciones microvasculares.

Recientemente, se ha demostrado de forma convincente, como una estrategia de actuación multifactorial sobre todos los aspectos terapéuticos en el paciente diabético puede conseguir una gran eficacia en términos de morbilidad³ (figura 7).



Gaede P. *New Engl J Med* 2003; 348: 383-393.

Figura 7. Intervención multifactorial y enfermedad cardiovascular en la DM tipo 2.

Conclusiones

1. Es imperativo reconocer el alto riesgo cardiovascular que presentan los pacientes con DM2 como principal causa de morbimortalidad, estratificando con precisión este riesgo y tratando agresivamente, de forma precoz, integrada y priorizada, todos los factores modificables en el paciente con DM2 y síndrome metabólico.
2. La evitación de tabaco (cuando exista este hábito) debe ser la medida terapéutica prioritaria más eficiente. La puesta en marcha de otras medidas generales es también crucial en todas las etapas de la enfermedad, en especial, la instauración de un régimen dietético mantenible, el control del sobrepeso, y la práctica de ejercicio físico regular adaptado a la situación funcional del paciente.
3. Reducir efectiva y mantenidamente la tensión arterial (al menos por debajo de 130/80 mmHg y aún mayor descenso si existiera algún grado de nefropatía) es la primera prioridad farmacológica, ya que el beneficio obtenible

con fármacos antihipertensivos en diabéticos ha sido puesto en evidencia en amplios ensayos clínicos³⁹. Los IECAS y ARA-II han mostrado gran efectividad en esta circunstancia, en especial cuando existe nefropatía y/o hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica.

4. La reducción de LDL mediante fármacos (estatinas) con objetivos próximos o similares a las pautas de prevención secundaria (LDL < 100 mg%) se sustenta en una evidencia sólida, aunque debe ser confirmada esta efectividad en ensayos de intervención específicamente realizados en la población diabética.
5. Es deseable la corrección de la hiperglucemia crónica en la DM2, mediante un control razonable (glucemia basal < 120 mg% HbA1c < 7%), porque ha mostrado su capacidad de reducir complicaciones microvasculares, aunque parece tener un limitado beneficio en el desarrollo de complicaciones macrovasculares. Existen actualmente diversas herramientas farmacológicas para conseguir un control glucémico óptimo y su uso combinado debe iniciarse precozmente
6. La antiagregación plaquetaria debe ser una medida habitual en la prevención cardiovascular en el diabético, y es de especial importancia en pacientes con evento cardiovascular previo

Bibliografía

1. ADA Standards of Medical Care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25: s33-48.
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035-2038.
3. Third Report of the National Cholesterol Education Program. National Heart Lung and Blood Institute. (NCEP Adult Treatment Panel III) National Institute of Health. NIH Publication n° 1-3670. 2001.
4. Meigs JB, D'Agostino RB, Wilson PWF et al. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1997; 46: 1594-1600.
5. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
6. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type diabetes (UKPDS 35) prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
7. Wingard DL, Barrett-Connor E. Heart disease and diabetes. En: Harris MI, Cowie CC, Stern MP, Boyko EJ, Rieber GE, Bennett PH, eds. *Diabetes in America*. 2nd ed.

- Bethesda, Md.: National Institutes of Health, 1995:429-48. (NIH publication no. 95-1468.)
8. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-240.
 9. Nathan DM, Meigs 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-S19.
 10. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.
 11. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999; 281: 1291-1297.
 12. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Graciani et al. Epidemiología de la HTA en España. Prevalencia, conocimiento y control. *Hipertensión* 1999, 16, 315-322.
 13. Gæde P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
 14. Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 Diabetes Mellitus. *New Engl J Med* 2002; 347: 1342-9.
 15. Bosch X, Alfonso F, Bermejo J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 525-7.
 16. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laasko M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New Engl J Med* 1998; 339: 229-43.
 17. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002; 324: 939-42.
 18. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
 19. Marrugat J, Sala J, Masiá R, et al. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. *JAMA* 280:1405, 1998.
 20. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703- 713.
 21. Laasko M, Kuusisto J. Understanding patients needs diabetology for cardiologist. *Eur Heart J* 2003; 5: b5-13.
 22. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al, for the CAPPP Study Group. Principal results of the Captopril Prevention Project (CAPPP). *Lancet* 1999; 353, 3917.
 23. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. Renoprotective effect of angiotensin -receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.

24. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, et al. Effect of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
25. Parving HH, Lehnert H, Mortensen JB, Gomis R, Andersen S, Arner, et al. Effect of Irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
26. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 978-986.
27. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebo controlled trial. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
28. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 134-147.
29. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-153. *N Engl J Med* 2000; 342: 748, 1376.
30. Pascual DA, Valdes M, Garcia F, Garzon A, González J, García J, et al. Influencia de la diabetes mellitus en los resultados clínicos tardíos de la revascularización coronaria con stents. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 261-8.
31. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
32. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/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.
33. Grupo de Trabajo de la SEMI en IC. La insuficiencia cardíaca en los Servicios de Medicina Interna. Estudio SEMI-IC. *Med Clin* 2002; 118: 605-610.
34. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
35. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Menard J, et al, for the HOT Study Group. 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: 1755- 1762.
36. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
37. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Færgeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. 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: 614-620.

38. Conthe P, Lobos JM^a, González JR, Juanatey A, Gil A. Novials Diferencias en la aproximación a la mujer con alto riesgo cardiovascular (ARV) respecto al varón: un estudio español multidisciplinario. *Med Clin* 2003; 120: 12, 451-55.
39. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH Publication *JAMA* 2003; 289: 2534-2573.

Hipertensión arterial en el paciente diabético. Importancia, objetivos actuales y evidencia disponible

C. Jiménez Navarro*, C. Sánchez Luis*, C. Suárez Fernández**

**Médico residente. ** Jefe de Sección*

Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

5

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es uno de los principales factores de riesgo independientes de la enfermedad cardiovascular (ECV). Su prevalencia, sobre todo de la tipo 2 (nueve veces más frecuente que la tipo 1) está en aumento en todo el mundo, preferentemente en los países desarrollados, adquiriendo tintes pandémicos, debido en gran parte al estilo de vida de la sociedad moderna y al envejecimiento de la población¹.

Se define como una metabolopatía crónica compleja, caracterizada por hiperglucemia, consecuencia de un defecto en la secreción de insulina, en su acción o en ambas. El resultado final es una alteración en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, que va asociada de forma diferida con complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares (aterosclerosis) que comienzan a manifestarse clínicamente a los 7-10 años de evolución. Así, los diabéticos sufren retinopatía, con potencial pérdida de visión, que ocurre en prácticamente todos los pacientes tipo 1 y en el 40-50% del tipo 2; nefropatía, con evolución hacia la insuficiencia renal crónica, que aparece en el 30% del tipo 1 y entre el 15-25% del tipo 2, constituyendo la primera causa de insuficiencia renal crónica terminal en nuestro medio; neuropatía periférica, con riesgo de desarrollo de úlceras en los pies, amputaciones y artropatía de Charcot, que es más prevalente en el tipo 1, y neuropatía autonómica con disfunción gastrointestinal, genitourinaria, cardiovascular y sexual. Adicionalmente, numerosos estudios confirman el exceso de mortalidad de los pacientes diabéticos, que se estima entre 2 y 4 veces mayor que la población no diabética del mismo grupo de edad, consecuencia, fundamentalmente, de ECV². El 70% de los diabéticos mueren por ECV, constituyendo la cardiopatía isquémica la primera causa de ello.

Se acepta que la incidencia de mortalidad cardiovascular en sujetos diabéticos sin cardiopatía isquémica es comparable a la de los pacientes no diabéticos con

cardiopatía isquémica establecida³, motivo por el cual, actualmente, se considera la DM como un equivalente de ECV que hace subsidiarios a estos sujetos, incluso sin ECV establecida, de intervenciones terapéuticas “agresivas” propias del ámbito de la prevención secundaria.

DM e hipertensión arterial

La DM coexiste muy frecuentemente con otros factores de riesgo cardiovascular de larga evolución como la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia y la obesidad, potenciándose el efecto nocivo de todos ellos y aumentando el riesgo cardiovascular absoluto del sujeto diabético.

La prevalencia de HTA en la población diabética es más elevada que en la no diabética y, con el aumento de la esperanza de vida, la obesidad y el sedentarismo, esta asociación muestra una tendencia en aumento pudiendo considerarse como una verdadera pandemia⁴. Esta prevalencia, así como el momento de su aparición, difieren según el tipo de diabetes. La diabetes tipo 2 es más frecuente que la tipo 1 y también es mayor su riesgo de desarrollar hipertensión. Por este motivo, la problemática de la HTA en la diabetes es mucho mayor en la tipo 2. En la diabetes tipo 1, la prevalencia de HTA se acerca al doble de la población general, dependiendo en gran medida de la presencia y grado de nefropatía diabética^{5,6}. Así, antes de desarrollar nefropatía, lo habitual es que los pacientes sean normotensos, a menos que desarrollen una HTA esencial. En la diabetes tipo 2 la prevalencia de la HTA es muy elevada, llegando a afectar a más del 80% de los pacientes a lo largo de la historia natural de la enfermedad. En este grupo, la hipertensión suele estar presente en el momento del diagnóstico de DM y se trata habitualmente de HTA esencial en el contexto del síndrome plurimetabólico, independientemente de la presencia de lesión renal aunque la presencia de la misma aumenta aún más la prevalencia de HTA.

La HTA constituye un factor de aceleración tanto de la enfermedad microvascular como macrovascular en el diabético⁷. El estudio UKPDS ha demostrado que el tratamiento de la HTA enlentece la progresión de las lesiones microvasculares (nefropatía y retinopatía) y disminuye las complicaciones derivadas de la macroangiopatía^{8,9}.

En la patogenia de la HTA en la DM intervienen factores genéticos y adquiridos en mayor o menor intensidad según los casos (tabla I). La evidencia de la influencia de los factores genéticos proviene de estudios de expresión fenotípi-

Tabla I. Mecanismos fisiopatógenos implicados en la HTA en el paciente diabético.

Aumento de la reabsorción de sodio y agua
Aumento de la sensibilidad a la sal
Aumento de la respuesta presora a la angiotensina II
Aumento de la actividad del sistema nervioso simpático
Aumento de la secreción de endotelina
Disminución de la síntesis de óxido nítrico por disfunción endotelial
Disminución de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras
Aumento del volumen extracelular y de las resistencias vasculares periféricas
Estimulación de factores de crecimiento vasculares

ca de marcadores de la actividad de transporte de membrana y del estudio de polimorfismos genéticos¹⁰⁻¹². Los factores metabólicos no sólo están implicados en el desarrollo de la HTA sino que, además, su efecto se manifiesta a través de las repercusiones sobre el riñón y los vasos. La hiperglucemia incrementa el volumen extracelular y el contenido total de sodio a través de un aumento en la reabsorción tubular de sodio por un mecanismo insulino-independiente¹³. La expansión del volumen extracelular suprime el eje renina-angiotensina y aumenta la secreción del factor atrial natriurético, características ambas de la situación hipertensiva del diabético¹⁴. La hiperglucemia también aumenta las resistencias periféricas por medio de su efecto nocivo sobre la pared vascular. La relación entre la hiperinsulinemia y la HTA no está claramente definida. Aunque se sabe que produce hiperactividad adrenérgica, reabsorción de sodio, proliferación celular y disfunción endotelial, se discute si es un factor hipertensógeno por sí misma. Los factores hemodinámicos que intervienen en el desarrollo de HTA en la DM incluyen el aumento de resistencias periféricas y del sodio total, aumento de la respuesta presora a la angiotensina II por activación del sistema renina-angiotensina tisular (pese a que la actividad de renina plasmática está disminuida), disfunción endotelial y disminución de la *compliance* arterial^{15,16,17}.

Desde un punto de vista clínico, el diabético hipertenso presenta con más frecuencia algunas características a tener en cuenta: la hipertensión sistólica aislada es más prevalente, incrementando el riesgo cardiovascular del paciente; presentan habitualmente ortostatismo, debido a la neuropatía autonómica; el

patrón de variabilidad circadiana suele ser *no-dipper* y son frecuentes las lesiones orgánicas isquémicas que pueden empeorar con descensos bruscos de la presión arterial.

DM, HTA y lesión renal

La DM es la primera causa de insuficiencia renal crónica terminal tanto en EE.UU. como en Europa¹⁸, siendo la segunda la HTA. La asociación de ambas patologías resulta especialmente perniciosa para el riñón.

La microalbuminuria, frecuente entre la población diabética, con una prevalencia de hasta un 40% en los diabéticos tipo 1 y hasta un 30% en los tipo 2, constituye la primera evidencia clínica de nefropatía incipiente, apareciendo antes de que se detecten cambios significativos en la creatinina plasmática o en el aclaramiento de creatinina. Además de indicador de daño renal, es un reconocido predictor de eventos cardiovasculares^{19, 20}.

Se define la microalbuminuria como una excreción urinaria de albúmina (EUA) entre 30-300 mg/día, debiendo determinarse en dos ocasiones diferentes ya que existen diversas situaciones fisiológicas y patológicas que causan un incremento transitorio de la excreción urinaria de proteínas. Además de su cuantificación en orina de 24 horas, puede realizarse en una colección de orina que abarca sólo el período nocturno, o a partir de la medida de albúmina en la orina de la mañana. La excreción normal de albúmina oscila entre 1 y 22 mg/día y varía según la postura, el ejercicio y la presión arterial. El método más sencillo es la valoración semicuantitativa mediante tiras reactivas en una muestra de orina de la mañana que, en caso de confirmarse, necesitará en un segundo paso de la cuantificación mediante recogida de la orina durante un período largo y conocido. Todos los métodos cualitativos y semicuantitativos de determinación de microalbuminuria se ven influidos por la ingesta de líquidos, el volumen de la diuresis y la concentración urinaria resultante. Para reducir esta variabilidad, se ha desarrollado otro método de cuantificación consistente en el cociente entre la cantidad de albúmina y creatinina excretadas en una muestra de orina aleatoria. Cuando este cociente es superior a 2,0 mg/mmol es diagnóstico de microalbuminuria, independientemente del volumen de diuresis y de la ingesta hídrica.

Una vez detectada su presencia, a falta de intervenciones específicas en este momento, aproximadamente el 80% de los pacientes con DM 1 con microalbuminuria persistente presentará un incremento de la EUA a razón de un 10-

20% anual, hasta alcanzar el rango de macroalbuminuria (EUA >300 mg/día) o nefropatía establecida en los 10-15 años siguientes. Paralelamente, durante esta fase, se desarrolla la hipertensión arterial. Una vez establecida la nefropatía, sin intervención, la tasa de filtración glomerular disminuirá en el transcurso de varios años a un ritmo muy variable entre individuos (2-20 ml/min/año). El 50% de los pacientes con DM 1 y nefropatía establecida desarrollarán insuficiencia renal terminal en un plazo de 10 años, aumentando la cifra a un 75% tras 20 años de seguimiento¹⁸.

En los diabéticos tipo 2, la proporción de pacientes en los que se detecta microalbuminuria y nefropatía establecida poco tiempo después del diagnóstico de diabetes es mayor, ya que la enfermedad suele estar presente muchos años antes de dicho diagnóstico. En el momento del diagnóstico de diabetes, suele coexistir la hipertensión. Sin intervenciones específicas, entre un 20-40% de los pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria progresa a nefropatía establecida. A los 20 años tras la instauración de la nefropatía franca, en torno al 20% de ellos habrán progresado hacia la insuficiencia renal terminal. Una vez iniciada la disminución del filtrado glomerular, el ritmo de dicha caída vuelve a ser muy variable entre distintos sujetos, al igual que en la diabetes tipo 1. Sin embargo, es posible que el mayor riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica que sufre la población de edad avanzada con diabetes tipo 2 impida que muchos sujetos en estadios iniciales de nefropatía progresen hacia fases más avanzadas de insuficiencia renal. Por esta razón, a medida que vayan mejorando las intervenciones dirigidas a tratar y prevenir la cardiopatía isquémica, cabe esperar que un mayor número de pacientes diabéticos tipo 2 sobrevivan el tiempo suficiente para desarrollar insuficiencia renal¹⁸.

Tratamiento de la hipertensión en el diabético

Los grandes ensayos clínicos demuestran el beneficio derivado del estricto control de la presión arterial (PA) en los diabéticos, beneficio que parece ser incluso mayor que en los hipertensos no diabéticos.

Tal como ha demostrado el estudio UKPDS, el tratamiento de la HTA en el diabético tipo 2 es la medida más eficaz para evitar las complicaciones cardiovasculares (por delante del control metabólico estricto), independientemente del fármaco antihipertensivo empleado (captopril o atenolol)⁸. Además de éste, la importancia del descenso de la PA en el diabético ha sido corroborada por otros estudios, entre los que destaca el HOT que demostró cómo, a mayor

reducción de la PA, mayor beneficio. De tal forma que los diabéticos asignados a una intervención más agresiva (PA diastólica diana inferior a 80 mm Hg) presentaron reducciones del 50% en la mortalidad cardiovascular, significativamente mayores que las comunicadas en aquellos asignados a intervenciones menos agresivas (PA diastólica <90 mm Hg), demostrando el beneficio no sólo de descender la PA en el diabético sino también de los descensos más acusados²¹.

Podemos afirmar que el descenso de la PA y la magnitud de tal descenso son los componentes fundamentales para alcanzar la protección cardiovascular y renal en estos sujetos. Hoy sabemos que el beneficio de descender la PA en el paciente diabético es mayor que en el no diabético y que está justificada la intervención para niveles inferiores; así, el objetivo de PA a alcanzar con el tratamiento es más agresivo, siendo la PA a alcanzar inferior a la recomendada en la población hipertensa general. Tanto la Organización Mundial de la Salud como el sexto informe del Joint National Committee justifican el inicio del tratamiento farmacológico a partir de cifras de PA =130/85 mm Hg^{22,23}. Recientemente, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) ha establecido un objetivo terapéutico inferior a unas cifras de PA menores de 130/80 mm Hg¹⁸. Esta cifra debe ser descendida a menos de 125/75 mm Hg en presencia de proteinuria superior a 1 g/día.

El tratamiento antihipertensivo en los diabéticos, mandatorio, como se puede desprender de lo anterior, se compone de una serie de medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas, que en aquellos presentan ciertas peculiaridades.

Medidas no farmacológicas.

El objetivo principal en el diabético es la modificación del estilo de vida, y en particular la pérdida de peso a través de dietas hipocalóricas, que además van asociadas con importantes mejorías del control metabólico. Aunque no hay estudios bien controlados sobre dieta y ejercicio en el tratamiento de la hipertensión en el diabético, el estudio DASH demostró que la reducción de la ingesta de sal y alcohol, la pérdida ponderal y el ejercicio físico reducían eficazmente la PA en individuos no diabéticos²⁴. La principal limitación de las medidas no farmacológicas es que suelen ser efímeras y la mayoría de los diabéticos no las siguen correctamente. No obstante, debemos insistir en cada visita, aunque ya se haya instaurado un tratamiento farmacológico.

Corrección del sobrepeso: la obesidad es especialmente frecuente en la DM tipo 2, llegando a estar presente hasta en el 85% de los casos y relacionándose con un

pobre control de la diabetes. Habitualmente, va asociada a HTA y dislipemia en el contexto del síndrome metabólico. El beneficio que ejerce la reducción de peso sobre la presión arterial y la resistencia a la insulina es indudable^{22,25,26}.

Limitación de la ingesta de alcohol: el consumo de grandes cantidades de alcohol es una de las posibles condiciones asociadas a resistencia a la insulina, siendo un factor favorecedor del desarrollo de HTA. La reducción de la ingesta de alcohol favorece la pérdida de peso, reduce la presión arterial y mejora la dislipemia así como la resistencia a la insulina²⁷. El consumo de alcohol debe restringirse a no más de 30 g/día en hombres y 20 g/día en mujeres, dado que adicionalmente dificulta el control metabólico al suponer una fuente de calorías. No deberían consumirlo en absoluto los diabéticos con evidencia de neuropatía, pancreatitis, hipoglucemias frecuentes, hipertrigliceridemia, obesidad e impotencia.

Ejercicio físico: los beneficios del ejercicio físico regular están mediados por la pérdida de peso corporal a la cual contribuye, a la reducción de 5-10 mmHg de las presiones sistólica y diastólica y a la mejoraría en la sensibilidad a la insulina y en el perfil lipídico. La American Heart Association (AHA) recomienda, si no existen contraindicaciones, una actividad física moderada-intensa de, al menos, treinta minutos diarios²⁸.

Tratamiento farmacológico:

Como ya se indicó, en presencia de DM, está justificado el tratamiento farmacológico a partir de cifras de PA =130/85 mm Hg²². La recomendación general a tener en cuenta es que el fármaco a utilizar es menos importante que el descenso de la PA *per se*. La reducción de la PA con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA), betabloqueantes, diuréticos o calcioantagonistas (CA), logra reducir la morbimortalidad cardiovascular y renal en el paciente diabético^{29-34,36,8}, si bien tan sólo los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA y ARA) han demostrado beneficios adicionales a la reducción tensional, por lo que hoy en día son considerados como fármacos de primera línea. Es importante tener en cuenta los posibles efectos que sobre el metabolismo lipídico y glucémico del diabético puede tener cada grupo farmacológico³⁷.

Diuréticos: los diuréticos son fármacos de gran utilidad en el manejo de la HTA en el paciente diabético. Es importante el recordar la influencia de la dosis en los

efectos metabólicos, recomendándose la utilización de dosis bajas. Su utilización como segundo escalón es muy útil, especialmente asociados a fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina. Los tiazídicos a dosis altas y los de asa pueden afectar negativamente al metabolismo hidrocarbonado tanto en pacientes diabéticos como en aquellos con estados prediabéticos incluso en pacientes sin alteraciones en el manejo del metabolismo de los hidratos de carbono. Se piensa que este efecto se debe a la inducción de hipokaliemia y a una acción directa sobre las células beta pancreáticas, bloqueando la secreción de insulina, acción que puede ser potenciada si se asocian a betabloqueantes. También empeorarían la insulinoresistencia. En cuanto a su efecto sobre el perfil lipídico, elevan las cifras de colesterol total, LDL, triglicéridos y VLDL. Estos efectos no se han demostrado al utilizar dosis bajas. La indapamida presentaría un perfil metabólico más favorable. La utilización de diuréticos de asa sólo estaría justificada en presencia de insuficiencia renal. Tendrían un papel importante en la hipertensión sistólica aislada, muy frecuente en el paciente diabético.

Betabloqueantes: tanto los selectivos como los no selectivos pueden incrementar los niveles de triglicéridos y disminuir los de HDL-colesterol; este último efecto es más evidente con el uso de los no selectivos. Por ello, en caso de ser utilizados, es aconsejable la elección de uno cardiosselectivo y con actividad simpaticomimética intrínseca, dado que ésta reduce los efectos perjudiciales sobre el metabolismo lipídico. Los betabloqueantes tienen un efecto hiperglucemiante debido al bloqueo de los receptores beta-2, lo que disminuye la secreción pancreática de insulina y la utilización periférica de glucosa. Este efecto es más evidente en pacientes con DM 2. Empeoran más la insulinoresistencia los carentes de actividad simpaticomimética intrínseca. Pese a los efectos metabólicos adversos, estudios como el UKPDS han demostrado el beneficio de estos fármacos en el manejo de la HTA y la DM tipo 2⁸. Hoy por hoy no existe contraindicación para su uso en el paciente diabético, e incluso están indicados si coexiste cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca.

Calcioantagonistas: no se han demostrado modificaciones del metabolismo lipídico o glucémico, teniendo estos fármacos un efecto neutro sobre la resistencia a la insulina. El estudio INSIGHT mostró una menor incidencia de aparición de hiperglucemia *de novo* en los pacientes hipertensos tratados con calcioantagonistas en comparación con los que recibieron diuréticos³⁸. En presencia de microalbuminuria, deben elegirse los calcioantagonistas no dihidropiridínicos, como verapamilo o diltiazem, por ser mayor su capacidad reductora de la EUA. Estos fármacos son de elección en caso de microalbuminuria y contraindicación de IECA

o ARA. No es aconsejable el uso de calcioantagonistas dihidropiridínicos como monoterapia en pacientes con microalbuminuria.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: no sólo no influyen negativamente sobre el perfil metabólico, sino que podrían actuar favorablemente en cuanto al metabolismo hidrocarbonado se refiere. Tampoco se han demostrado efectos adversos sobre el nivel plasmático de lípidos. El uso de estos fármacos va asociado a una menor incidencia de diabetes en estudios con seguimiento medio de cuatro años como el HOPE³⁵. Por otra parte, al comparar los IECA con otros grupos farmacológicos en hipertensos normoalbuminúricos con diabetes tipo 2 no se demuestra un claro beneficio cardiovascular de un grupo farmacológico sobre otro (IECA, calcioantagonista y betabloqueante)³³. Lo que sí han demostrado los IECA en este grupo de pacientes es su efecto nefroprotector, retrasando la evolución de la nefropatía. En la diabetes tipo 1 con microalbuminuria, los IECA han demostrado reducir la disminución del filtrado glomerular y enlentecer el desarrollo de insuficiencia renal terminal³⁹. En pacientes con diabetes tipo 2 también han demostrado proporcionar un efecto beneficioso selectivo retrasando la progresión de microalbuminuria a albuminuria clínica^{40,41}.

Antagonistas de los receptores de angiotensina II: los ARA han sido evaluados en nefropatía diabética en varios estudios recientes. El fundamento de estos estudios fue determinar si el bloqueo del sistema renina-angiotensina también retrasaba la progresión de la nefropatía en pacientes diabéticos tipo 2, como ya se había demostrado en los tipo 1. El estudio IRMA 2⁴² ha demostrado la reducción del riesgo de progresión a nefropatía establecida en pacientes diabéticos tipo 2, hipertensos, con microalbuminuria al ser tratados con irbesartán. El estudio incluía a 590 pacientes con microalbuminuria persistente a los que se administró aleatoriamente, además del tratamiento antihipertensivo habitual, placebo, irbesartán 150 mg/día o irbesartán 300 mg/día para alcanzar una PA objetivo inferior a 135/85 mmHg. Los resultados fueron favorables a irbesartán y en particular a dosis de 300 mg/día. Un total de 30 pacientes del grupo placebo evolucionaron a nefropatía establecida, frente a 10 casos en el grupo de irbesartán 300 mg, siendo la diferencia estadísticamente significativa. En cuanto a la regresión de la albuminuria, un 34% de los tratados con irbesartán 300 mg normalizaron sus cifras de microalbuminuria, así como un 24% de los tratados con irbesartán 150 mg y un 21% del grupo placebo.

La otra rama del proyecto PRIME (*Program for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluation*), el estudio IDNT⁴³, comparó los efectos sobre la morbimortalidad

cardiovascular y renal en pacientes diabéticos tipo 2, hipertensos con proteinuria (nefropatía establecida) tratados con irbesartán, amlodipina y placebo. El riesgo de progresión de la nefropatía fue un 19% menor en los pacientes tratados con irbesartán que en los del grupo placebo y un 23% menor que en los tratados con amlodipina.

Otro estudio, el RENAL⁴⁴, examinaba el efecto de otro ARA, el losartán, sobre la progresión de la nefropatía establecida en diabéticos tipo 2. El resultado fue una reducción del objetivo combinado (duplicación de las cifras de creatinina, insuficiencia renal terminal o muerte) en un 16% respecto al placebo.

En todos estos estudios los efectos beneficiosos del ARA II fueron independientes de los niveles de presión arterial obtenidos, por lo que, en definitiva, se puede concluir que el bloqueo específico del receptor de angiotensina II retrasa la progresión de la nefropatía diabética en pacientes hipertensos, diabéticos tipo 2, demostrando un beneficio renal superior al derivado exclusivamente del control tensional.

También con losartán, pero fuera del marco de la nefroprotección, el estudio LIFE⁴⁵ ha examinado por primera vez el beneficio de un ARA, comparándolo con atenolol, sobre la prevención primaria de ECV en más de 9.000 hipertensos de alto riesgo con hipertrofia ventricular izquierda. Los resultados demostraron un beneficio evidente y significativo de losartán respecto a atenolol que fue incluso mayor en el subgrupo de diabéticos, donde se demuestra una reducción de la mortalidad cardiovascular del 40%. Por otra parte, losartán redujo, adicionalmente, la aparición de nuevos casos de diabetes.

Alfabloqueantes: ejercen un efecto favorable sobre la resistencia a la insulina. Son los únicos antihipertensivos con un demostrado efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, disminuyendo el colesterol total y aumentando el HDL-colesterol. Se ha aconsejado su uso con prudencia en el paciente diabético por la posible mayor incidencia de hipotensión de la primera dosis o hipotensión ortostática, efectos secundarios que, con los nuevos preparados de liberación prolongada, son muy inhabituales, incluso en el paciente con neuropatía establecida.

Agonistas imidazólicos: la moxonidina es un antihipertensivo de acción central, con buen perfil de tolerancia clínica y metabólica, que puede tener un papel importante como terapia de asociación en los diabéticos hipertensos no controlados con los fármacos previos.

En la tabla 2 se recoge el tipo de tratamiento antihipertensivo recomendado en situaciones específicas en base a las evidencias aportadas por estudios controlados⁴⁶.

Resumen

La hipertensión arterial es un reconocido factor de riesgo que acelera el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en el paciente diabético. Debe procederse al cribado y diagnóstico de la misma en todas las visitas, sin olvidar la determinación ortostática de la presión arterial para evaluar la presencia de neuropatía autonómica.

Los beneficios cardiovasculares del control de la presión arterial son mayores en la población diabética que en la no diabética, en especial cuando las cifras de presión se reducen por debajo de 130/80 mmHg. La última guía de la Sociedad Americana de Diabetes recomienda descender la PA por debajo de esta cifra como objetivo en el sujeto diabético.

El tratamiento de la hipertensión en el diabético debe ser agresivo, siendo habitual tener que recurrir a la utilización de combinaciones sinérgicas de varios fármacos para alcanzar el nivel óptimo de presión arterial. La reducción de la presión debe hacerse de forma gradual, especialmente en pacientes ancianos, para evitar el riesgo de complicaciones.

La reducción de la presión arterial puede conseguirse con cualquier grupo farmacológico, pero únicamente los IECA y ARA han demostrado beneficios añadidos a la reducción de la presión arterial *per se*, por lo que deben utilizarse como fármacos de primera línea.

La detección y el tratamiento de la microalbuminuria en el paciente diabético es un aspecto obligado. Su prevalencia es mayor en diabéticos e hipertensos. Es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular tanto en la población general como en la población diabética e hipertensa, asociándose frecuentemente a otros marcadores de daño orgánico. En la DM es un fuerte predictor del desarrollo de nefropatía, apareciendo antes de que se observen cambios significativos en la creatinina plasmática o en el aclaramiento de la misma. El control metabólico y de la presión arterial constituyen las dos medidas más efectivas para evitar su aparición y reducir su cuantía teniendo la primera un papel primordial en la aparición de microalbuminuria y siendo la segunda la fundamental para, no sólo evitar su progresión sino conseguir su

Tabla 2. Tratamiento antihipertensivo recomendado en situaciones específicas en base a las evidencias aportadas por estudios controlados

Patología	Fármaco
DM tipo 1 con o sin proteinuria	IECA
DM tipo 2 sin proteinuria	IECA o ARA, no utilizar CA DHP solo
DM tipo 2 con microalbuminuria	IECA o ARA, no utilizar CA DHP solo
DM tipo 2 con proteinuria	IECA o ARA, no utilizar CA DHP solo
Cardiopatía isquémica	Beta-bloqueante, IECA, CA
Insuficiencia cardíaca	IECA, ARA, beta-bloqueante, diurético distal
Insuficiencia renal (no diabética)	IECA (ARA si no tolera IECA)
Prostatismo	Alfa-bloqueante (no administrar solo)
Embarazo	Labetalol, metildopa, CA

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina II; CA DHP: calcioantagonistas dihidropiridínicos

reducción. El bloqueo del sistema renina-angiotensina tiene un efecto beneficioso sobre la microalbuminuria independientemente del mediado por el descenso de la PA.

Por lo tanto, la principal estrategia nefroprotectora en pacientes diabéticos es el control estricto de la presión arterial, seguido del control de los niveles plasmáticos de glucosa. El tratamiento debe incluir un agente bloqueante del sistema renina-angiotensina: en hipertensos y normotensos con DM tipo 1 y microalbuminuria o albuminuria clínica, el fármaco de elección inicial es un IECA; en diabéticos tipo 2, hipertensos con microalbuminuria o albuminuria clínica son de elección los ARA. Si no se tolera una clase se debe sustituir por un fármaco de la otra clase. La titulación de dosis debe ser progresiva hasta conseguir la dosis máxima recomendada. Existen datos preliminares que apoyarían la asociación de ambos grupos farmacológicos, estrategia que se está investigando en la actualidad, no existiendo datos suficientes aún como para aconsejar su asociación como primera línea.

Bibliografia

1. Kind H, et al. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
2. Stamler J, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 2: 434-444.
3. Haffner SM, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior history of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
4. Oldridge NB, et al. Prevalence and outcomes of comorbid metabolic and cardiovascular conditions in middle- and older-age adults. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 928-934.
5. Fuller JH. Epidemiology of hypertension associated with diabetes. *Hypertension* 1985; 7 (suppl II): 3-7.
6. Fuller JH, et al. Epidemiology of hypertension in diabetic patients and implications for treatment. *Diabetes Care* 1991; 14 (suppl 4): 8-12.
7. Epstein M, et al. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 403-418.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998; 317: 713-20.
9. Stratton IM, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001; 44: 156-163.
10. Mangili R, et al. Increased sodium-lithium countertransport activity in red cells of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 146-150.
11. Trevisan R, et al. Clustering of risk factors in hypertensive insulin-dependent diabetics with high sodium-lithium countertransport. *Kidney Int* 1992; 41: 855-861.
12. Barzilay J, et al. Predisposition to hypertension: Risk factor for nephropathy and hypertension in IDDM. *Kidney Int* 1992; 41: 723-730.
13. Weidmann P, et al. Central role of sodium in hypertension in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1991; 14: 220-232.
14. Hommel E, et al. On the pathogenesis of arterial blood pressure elevation early in the course of diabetic nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 1989; 49: 537-544.
15. Hollemberg NK. ACE inhibitors, AT1 receptor blockers, and the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 381-383.
16. Safar ME, et al. The arterial system in hypertension. A prospective view. *Hypertension* 1995; 26: 10-14.
17. Wardle EN. Endothelial cell dysfunction in diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 1999; (5): 1.336.
18. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2002; 25: S85-S89.
19. Feldt-Rasmussen B. Microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular risk. *Diabetes Metab* 200; 26(suppl 4): 64-66.

20. Bakris GL. Microalbuminuria: what is it? Why is it important? What should be done about it? *Clin Hypertens* (Greenwich). 2001; 3: 99-102.
21. Hansson L et al. For the HOT study. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
22. VI Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arc Intern Med* 1997; 157: 2413-2445.
23. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
24. Appel LJ, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-1124.
25. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults- the evidence report. *Obes Res* 1998; 6(suppl 2): 51S-209S.
26. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 1998; 185S-1867.
27. Xin X, et al. Effects of alcohol reduction on blood pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Hypertension* 2001; 38: 1112-1117.
28. Fletcher GF, et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans: a statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1996; 94: 857-862.
29. Tatti P et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
30. Estacio RO, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-652.
31. Hansson L, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611-616.
32. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276: 1886-1892.
33. Hansson L, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular morbidity and mortality the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-1756.
34. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
35. The Heart outcome Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme-inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.

36. The Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
37. Gress TW, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in communities Study. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-12.
38. Brown MJ, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-72.
39. Lewis EJ, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
40. Ravid M, et al. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1998; 128: 982-988.
41. Ravid M, et al. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996; 156: 286-289.
42. Parving HH, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
43. Lewis EJ, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
44. Brenner BM, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
45. Lindholm LH, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-1010.
46. Garg J, Messerly AW, Barkis GL. Evaluation and Treatment of Patients With Systemic Hypertension. *Circulation* 2002; 105: 2458-61.

Dislipemias en el paciente diabético: importancia, objetivos actuales y evidencias disponibles

F. Meco, X. Pintó

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge.

L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

6

Dislipemia en la diabetes tipo 2: la dislipemia diabética

En la diabetes mellitus tipo 2 se producen diversas alteraciones del metabolismo lipídico que son típicas y que no se encuentran, consideradas conjuntamente, en ninguna otra entidad nosológica.

ca. Las repartiremos en cinco apartados:

- a. Alteraciones cuantitativas de los lípidos y las lipoproteínas plasmáticas
- b. Alteraciones cualitativas de las lipoproteínas plasmáticas
- c. Modificaciones enzimáticas de las lipoproteínas plasmáticas
- d. Glucosilación de proteínas que intervienen en el metabolismo lipídico
- e. Hiperlipemia postprandial

En la diabetes tipo 2 existe un patrón típico de alteraciones cuantitativas de los lípidos plasmáticos, consistente en un aumento de la concentración de TG (figura 1) y en un descenso de la concentración de c-HDL¹⁻⁴. La concentración del c-LDL no es significativamente diferente a la de los individuos no diabéticos de iguales edad y sexo^{1,2,4}.

La presencia de este patrón dislipémico depende del grado de control glucémico pero, principalmente, de la resistencia a la insulina (tabla 1). Así, en el estado “prediabético”, caracterizado por normoglucemia e insulinoemia elevada en ayunas (manifestación indirecta de la resistencia a la insulina) se observa que existe un aumento de TG y un descenso del c-HDL en el plasma⁵⁻⁸. Y, dado que en el diabético tipo 2 suele existir un mayor o menor grado de resistencia a la insulina, las concentraciones de triglicéridos

Abreviaturas

LDL:	lipoproteínas de baja densidad
HDL:	lipoproteínas de alta densidad
VLDL:	lipoproteínas de muy baja densidad
QM:	quilomicrones
CT:	colesterol plasmático total
TG:	triglicéridos plasmáticos totales
c-LDL:	colesterol de las lipoproteínas de baja densidad
c-HDL:	colesterol de las lipoproteínas de alta densidad
TG-VLDL:	triglicéridos de las lipoproteínas de muy baja densidad
LPRT:	lipoproteínas ricas en triglicéridos
apoB:	apolipoproteína B
apoB-LDL:	apolipoproteína B de las lipoproteínas de baja densidad
LH:	lipasa hepática
LPL:	lipoproteinlipasa
CETP:	proteína transportadora de ésteres de colesterol
HC:	hipercolesterolemia
HTG:	hipertrigliceridemia
HQM:	hiperquilomicronemia
HbA1c:	hemoglobina glucosilada
HCF:	hipercolesterolemia familiar
DBF:	disbetalipoproteinemia familiar
HFC:	hiperlipemia familiar combinada
HTGF:	hipertrigliceridemia familiar
HA:	hipoalfalipoproteinemia
ECV:	enfermedad cardiovascular
HTA:	hipertensión arterial sistémica

dos y de c-HDL frecuentemente siguen alteradas a pesar de la mejora del control glucémico^{3,9}.

También hay importantes modificaciones cualitativas de las lipoproteínas plasmáticas, de gran importancia porque causan alteraciones funcionales de las mismas. Estas alteraciones cualitativas son debidas a la insulinorresistencia. Así,

Tabla 1. Alteraciones lipídicas en la diabetes tipo 2 según el grado de resistencia a la insulina

	mayor <----- RI - -----> menor		
	MAL CONTROL GLUCÉMICO	CONTROL SUBÓPTIMO	"BUEN CONTROL"
TG	↑↑	↑	N ó ↑
CT	↑	N	N
c-LDL	N	N	N
c-HDL	↓↓	↓	N ó ↓
↑ = aumento; ↓ = disminución; N = concentración normal RI = resistencia a la insulina			

las VLDL son más ricas en colesterol y TG^{10,11}, con lo que se hacen más grandes, menos densas y resultan más difíciles de ser catabolizadas por la LPL y por los receptores hepáticos; esto condiciona un aumento del tiempo de permanencia en sangre y, por consiguiente, un mayor riesgo de pancreatitis y aterosclerosis.

Las LDL son más ricas en TG y más pobres en colesterol, con lo que se vuelven más pequeñas y densas (LDL tipo B)^{12,13} tras su paso por el hígado y sufrir la acción de la lipasa hepática (figura 1). El tamaño de las LDL es dependiente de la concentración de TG. En los diabéticos tipo 2 se encuentran estas LDL pequeñas y densas incluso con concentraciones de "normotrigliceridemia" (TG < 200 mg/dL [2'2 mmol/L]). Tras un control intenso de la glucemia, la composición de las LDL se normaliza¹³. Las LDL pequeñas y densas son fácilmente oxidables y tienen una gran capacidad aterógena, incluso aunque la concentración plasmática de c-LDL sea normal.

Las HDL, por su parte, son más ricas en TG y más pobres en colesterol¹⁴. Se caracterizan porque tienen una menor capacidad de eliminación de colesterol de la placa ateromatosa.

El aumento de TG, el descenso del c-HDL y la presencia de LDL pequeñas y densas (con concentraciones plasmáticas de c-LDL normales o sólo ligeramente altas) son la tríada típica que define la llamada *dislipemia diabética*, aunque por extensión a cualquier alteración de los lípidos plasmáticos relacionada con la diabetes se la denomina así.

Tabla 2. Alteraciones lipídicas en la diabetes tipo 1 según el grado de control metabólico

	DESCOMPENSACIÓN AGUDA (CAD)	CONTROL SUBÓPTIMO	"BUEN CONTROL"
TG	↑↑	↑	N
CT	N ó ↑	N	N ó ↓
c-LDL	N	N	N ó ↓
c-HDL	↓↓	N ó ↓	N ó ↑

↑ = aumento; ↓ = disminución; N = concentración normal

CAD = cetoacidosis diabética

Por otra parte, en la dislipemia de la diabetes tipo 2 se han descrito modificaciones oxidativas y glucosilación de las LDL, VLDL y HDL^{15,16}, con importantes repercusiones vasculares, ya que aumentan su capacidad aterógena¹⁶⁻¹⁸. Es la propia hiperglucemia y no la insulinoresistencia la responsable de estas modificaciones de las lipoproteínas.

La hiperlipemia postprandial consiste en el aumento de las concentraciones de TG en el período de ingesta y de post-ingesta. Esta hiperlipemia está favorecida por la situación metabólica de resistencia a la insulina. Su presencia incrementa el riesgo de pancreatitis y aterosclerosis¹⁹.

Dislipemia en la diabetes tipo 1

La aparición de dislipemia en el paciente diabético tipo 1 depende del grado de control glucémico (tabla 2). En diabéticos bien controlados, las concentraciones de lípidos son similares (y muchas veces mejores) que las de los sujetos no diabéticos^{20,21}.

Por el contrario, en la diabetes descompensada el c-LDL aumenta, el c-HDL disminuye y puede haber una notable HTG o incluso una HQM^{22,23}. Tras el tratamiento intensivo con insulina el c-LDL y los TG disminuyen y el c-HDL aumenta^{22,24}.

Sin embargo, en el diabético tipo 1 podría existir una alteración en la composición de esas lipoproteínas similares a las descritas para la diabetes tipo 2²⁵, pero éste es un aspecto controvertido²⁶⁻²⁸.

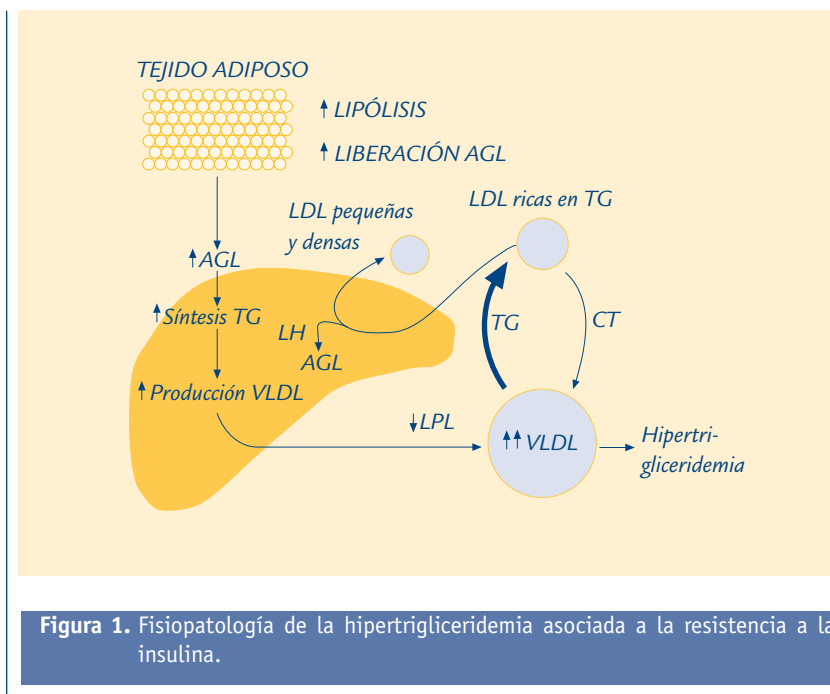


Figura 1. Fisiopatología de la hipertrigliceridemia asociada a la resistencia a la insulina.

Causas de dislipemia no relacionadas con la diabetes

Al igual que ocurre en los individuos no diabéticos, las concentraciones de lípidos de los diabéticos (tanto tipo 1 como tipo 2) pueden verse afectadas por otros factores no relacionados con la hiperglucemia o con la insulinoresistencia, como la enfermedad renal, el hipotiroidismo y los trastornos lipídicos de causa genética (HCF, DBF, HFC, o HTGF, entre otros). Las dislipemias genéticas pueden contribuir a la HTG o a la HC grave observada en algunos diabéticos. Además, el consumo de alcohol y de anticonceptivos orales puede contribuir a la HTG en estos individuos.

Fisiopatología de la dislipemia en la diabetes tipo 2

El elemento clave en la patogenia de la diabetes tipo 2 es la resistencia a la insulina y alrededor de ella también gira la dislipemia diabética⁵⁻⁸. A esta alteración ya inicial hay que sumar a medio o largo plazo la insulinopenia por déficit de

síntesis de insulina por el páncreas. La etiopatogenia de la resistencia a la insulina ya se ha comentado en otros capítulos. Nos referiremos sólo a la dislipemia diabética. Véase la revisión de Grinsberg²⁹.

En individuos normales, la insulina tiene un efecto de inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo así como de activación de la LPL, que es la enzima que aclara del plasma las LPRT, es decir, VLDL y QM. En la diabetes tipo 2 la resistencia del tejido adiposo a la acción antilipolítica de la insulina da lugar a una lipólisis de los adipocitos aumentada y, con ello, una mayor concentración de ácidos grasos en plasma y un mayor aporte de estos ácidos grasos al hígado. Los ácidos grasos son el sustrato necesario para la síntesis de VLDL hepáticas. Por todo lo cual, en el estado diabético se produce un aumento de la síntesis y liberación de VLDL hacia la sangre^{29,30}. También existe una sobreproducción de apoB en el hígado por efecto de los ácidos grasos^{30,31}.

Además, también existe una baja actividad de la LPL^{31,32}, lo que hace que se eleven las concentraciones de las LPRT y aumente su tiempo de permanencia en la sangre. El catabolismo de las VLDL también puede retrasarse por disminución de la funcionalidad de la LPL, incluso aunque su actividad sea normal⁹ ya que las VLDL que tienen que ser catabolizadas por la LPL tienen una composición distinta a la normal (véase antes). El tratamiento de la hiperglucemia con insulina y/o un agente hipoglucemiante que disminuya la resistencia a la insulina mejora la actividad de la LPL³² y reduce la hiperproducción hepática de VLDL⁹, con lo que descienden las concentraciones de TG.

La disminución del c-HDL se produce por un doble efecto de disminución de su síntesis y de aumento de su catabolismo^{29,33}. El aumento del catabolismo de las HDL estaría mediado, en primer lugar, por un aumento de la actividad de la LH y de la CETP. La CETP es una enzima que participa en el intercambio de lípidos entre las lipoproteínas: las LDL y HDL ceden colesterol a las LPRT y éstas les ceden TG. Sobre estas “nuevas” HDL y LDL actúa la LH produciendo lipoproteínas densas y pequeñas. Y, en segundo lugar, por la oxidación y glucosilación de las HDL. La glucosilación no enzimática de las HDL parece acelerar su catabolismo³⁴.

La disminución de la producción de HDL se debe al trastorno del catabolismo de las VLDL (ya que estas lipoproteínas son el sustrato para la síntesis hepática de HDL) y a una disminución de la actividad LPL²⁹.

El patrón B de las LDL se explica por la acción de la CETP y de la LH sobre estas lipoproteínas. Las LDL y HDL ceden colesterol a las LPRT y éstas les ceden TG (por medio de la CETP). Sobre estas “nuevas” LDL actúa la LH, que hidroliza sus TG, que así se transforman en unas lipoproteínas densas y pequeñas.

Fisiopatología de la dislipemia en la diabetes tipo 1

En la diabetes tipo 1 existe una insulinopenia sin resistencia a la insulina. El control glucémico óptimo de la diabetes tipo 1 con insulina condiciona un metabolismo lipídico normal, como ya se ha comentado. En cambio, en situaciones de mal control o descompensación aguda (en el extremo estaría la cetoacidosis diabética) aparecen diversas alteraciones lipídicas, cuya fisiopatología ahora veremos (véase la revisión de Grinsberg²⁹).

En la descompensación aguda se observa una lipólisis del tejido adiposo por efecto de la insulinopenia y de la presencia de las hormonas de contrarregulación (adrenalina, glucagón), con la hiperproducción de ácidos grasos libres para suplir la ausencia de glucosa tisular; los ácidos grasos libres estimulan al hígado a producir VLDL, como ya se comentó al referirnos a la diabetes tipo 2. De igual forma que en la diabetes tipo 2, al no estar activa la LPL por falta de insulina³⁵, se observa una disminución del aclaramiento plasmático de las LPRT, que provocan elevadas concentraciones de TG, pudiendo causar pancreatitis. En la diabetes descompensada el c-HDL también desciende²².

Tras instaurar el tratamiento insulínico, la situación cambia. Con dosis subóptimas de insulina y un control metabólico moderado, persiste un discreto incremento de los ácidos grasos libres, un déficit leve de la LPL y un aumento moderado de las VLDL. Con un control metabólico estricto, con concentraciones elevadas de insulina circulantes, se recupera por completo la actividad de la LPL, se frena la lipólisis y se reduce el aporte de ácidos grasos libres al hígado. En consecuencia, se inhibe la producción hepática de VLDL, con lo que se detectan concentraciones plasmáticas de TG-VLDL inferiores incluso a las de la población no diabética. El tratamiento intensivo con insulina disminuye también el c-LDL y aumenta el c-HDL²⁴. Como consecuencia, los pacientes con diabetes tipo 1 y control glucémico aceptable-bueno suelen tener concentraciones plasmáticas de lípidos y lipoproteínas dentro de la normalidad.

El efecto de la disminución de la concentración de LDL observada en ocasiones con un control intensivo de la glucemia puede deberse a la disminución de la producción de apoB-LDL³⁶.

Epidemiología de la dislipemia en la diabetes mellitus

Diferentes factores, especialmente el grado de control glucémico, el tipo de diabetes y, sobre todo, el grado de resistencia a la insulina en el caso de la diabetes tipo 2, influyen sobre el metabolismo de los lípidos, lo que modifica las tasas de prevalencia de dislipemia observadas en diversos estudios epidemiológicos con diabéticos, aunque todos confirman la mayor prevalencia de alteraciones lipídicas en la diabetes tipo 2, y en la diabetes tipo 1 descompensada. Por otra parte, los diferentes estudios no son homogéneos en cuanto a los puntos de corte de las diferentes alteraciones lipídicas.

Epidemiología de la dislipemia en la diabetes tipo 2

En el *Framingham Heart Study*², la prevalencia de HTG en varones diabéticos tipo 2 (240 mg/dL [$> 2,7$ mmol/L]) y no diabéticos fue del 19 y 9%, respectivamente. En mujeres con diabetes tipo 2 y no diabéticas la prevalencia de HTG (> 200 mg/dL [$2,2$ mmol/L]) fue del 17% y 8%, respectivamente. La prevalencia de concentraciones bajas de c-HDL fue del 21% (frente al 9%) en varones (< 31 mg/dL [$0,8$ mmol/L]) y del 25% (frente al 10%) en mujeres (< 39 mg/dL [$1,0$ mmol/L]).

En el *San Antonio Heart Study*³⁷ $< 5\%$ de las mujeres diabéticas y un 15% de los varones diabéticos tenían concentraciones de triglicéridos > 400 mg/dL ($4,5$ mmol/L). Las concentraciones de c-LDL eran relativamente bajas (130-140 mg/dL [$3,4$ - $3,6$ mmol/L]); no obstante, únicamente un pequeño porcentaje de sujetos (10-20%) tenían concentraciones de c-LDL muy bajas (< 100 mg/dL [$2,6$ mmol/L]). El 23% de diabéticos tipo 2 presentaron HTG o descenso del c-HDL³⁸.

En la serie estudiada por Laakso et al.^{39,40}, el 54% de diabéticos tipo 2 presentaron CT > 250 mg/dL [$6,4$ mmol/L] y el 19% tenían HTG o descenso del c-HDL.

Los datos de la encuesta NHNES en la población americana [41] refieren que el 42% de los diabéticos tipo 2 tienen concentraciones de TG > 200 mg/dL ($2,2$ mmol/L).

En la serie de Carmena et al.⁴², casi el 50% de los diabéticos tipo 2 tiene al menos una de tres alteraciones lipídicas (CT > 220 mg/dL [5,7 mmol/L], TG > 200 mg/dL [2,2 mmol/L] o c-HDL < 35 mg/dL [0,9 mmol/L]), presentes en sólo el 20% de la población general no diabética de la misma edad.

En nuestra serie (datos no publicados), que incluye a pacientes diabéticos tipo 2 en prevención primaria y secundaria, los TG > 200 mg/dL (2,2 mmol/L) se vieron en el 42%, c-HDL < 35 mg/dL (0,9 mmol/L) en el 37% y c-LDL > 130 mg/dL (3,4 mmol/L) en el 58%.

Epidemiología de la dislipemia en la diabetes tipo 1

La prevalencia de dislipemia en pacientes diabéticos tipo 1 depende del grado de control glucémico. En diabéticos bien controlados, los niveles de lipoproteínas son similares a los de los sujetos no diabéticos²⁰.

En el estudio WESDR, la prevalencia de HC (> 240 mg/dL) fue del 17%, y el 29% de los 801 diabéticos analizados tenían concentraciones séricas de colesterol límites (200-239 mg/dL [5,2-6,2 mmol/L])⁴³. Hay que destacar que las concentraciones medias de CT y c-HDL (no realizadas en condiciones de ayuno) fueron similares en los diabéticos tipo 1 y en individuos control de edad similar.

En los 1.569 pacientes diabéticos participantes en el estudio DCCT, los lípidos y las lipoproteínas fueron similares a los de los individuos no diabéticos del estudio LRC²¹.

En la serie de Winocour et al.⁴ en el Reino Unido, el 31% presentaban HTG y el 27% HC, mientras que en la serie de Taskinen⁴⁵, en Finlandia, el 19 y el 13% de los varones y mujeres con diabetes tipo 1, respectivamente, tenían TG > 175 mg/dL (2,0 mmol/L), prevalencias similares a las observadas en la población general. Tampoco se apreciaron diferencias entre diabéticos tipo 1 y población general con respecto a la prevalencia de HC, del 8% en varones y del 5% en mujeres.

Carmena et al.⁴² encuentran que en diabéticos tipo 1 bien compensados hay un 20% de alteraciones lipídicas (CT > 220 mg/dL [5,7 mmol/L], TG > 200 mg/dL [2,2 mmol/L], o c-HDL < 35 mg/dL [0,9 mmol/L]), similar a lo observado en población general de la misma edad.

En la serie de Pérez et al.⁴⁶ se encontraron concentraciones de c-LDL > 160 mg/dL (4,1 mmol/L) en el 16% de diabéticos, de TG > 200 mg/dL (2,2 mmol/L) en el 5%, y c-HDL bajo (< 35 mg/dL [0,9 mmol/L] en los hombres o < 45 mg/dL

[1,2 mmol/L] en las mujeres) en el 20%, muy similares a los controles excepto para el c-HDL (que era de un 9% de los controles). Después de la optimización del control glucémico, el 9,7% de los varones diabéticos frente al 17,5% tenían c-LDL > 160 mg/dL (4,1 mmol/L), pero las mujeres mostraron frecuencias de dislipemia similar a sus controles. La proporción de pacientes con las concentraciones de c-LDL < 100 mg/dL [2,6 mmol/L]) y < 130 mg/dL [3,4 mmol/L] tras la intervención disminuyó del 78% y 42% al 66% y 26%, respectivamente.

La dislipemia en la diabetes mellitus como factor de riesgo cardiovascular

La dislipemia no va asociada con las complicaciones microvasculares de la diabetes^{47,48}; en cambio, sí existe una fuerte asociación con las complicaciones macrovasculares, es decir, con la ECV aterotrombótica⁴⁸⁻⁵¹. Además, esta asociación es independiente de otros factores de riesgo.

La dislipemia en la diabetes tipo 2 como factor de riesgo cardiovascular

Aunque se han realizado pocos estudios prospectivos sobre la relación entre las alteraciones lipoproteicas y la enfermedad arterial coronaria diseñados específicamente para población diabética, podemos obtener datos a partir de subgrupos en estudios hechos en la población general y donde únicamente se analizan a diabéticos tipo 2⁵². Actualmente hay estudios de intervención en marcha que incluyen diabéticos como única población de estudio, como el 4D, el CARDS, el AIDA o el ASPEN.

Varios estudios observacionales han demostrado la relación de factores lipídicos con la ECV en la población tanto diabética como no diabética, como el *Framingham Heart Study*, el *WHO Multinational Study*, el *Paris Prospective Study*, el *San Antonio Heart Study*, el *Finnish Study*. En general, estos estudios observacionales encuentran que las alteraciones lipoproteicas descritas en este capítulo, como el c-HDL o la HTG, son factores predictivos de enfermedad arterial coronaria en pacientes diabéticos tipo 2. Estos estudios también sugieren que un c-HDL bajo puede ser el factor predictivo más importante y que los triglicéridos serían más un marcador que un factor de riesgo de enfermedad arterial coronaria pues la relación que se encuentra en estos estudios de observación puede depender

parcialmente de su asociación a otras variables (por ejemplo, HTA, alteraciones hemostáticas, obesidad, etc.).

En numerosos estudios de intervención, como el *4S*, el *CARE*, el *LIPID*, el *MIRACL*, el *HPS*, el *HHS*, el *BECAIT*, el *VA-HIT*, el *DAIS* o el *LCAS*, entre otros, la reducción del c-LDL con estatinas ha producido reducciones significativas de la incidencia de enfermedad arterial coronaria en diabéticos. Los fibratos han producido reducciones de la incidencia de enfermedad arterial coronaria en diabéticos, aunque los resultados no siempre han sido estadísticamente significativos, quizás debido a un tamaño de muestra pequeño.

La dislipemia en la diabetes tipo 1 como factor de riesgo cardiovascular

Hay pocos datos en diabéticos tipo 1 sobre la reducción de la morbimortalidad cardiovascular con hipolipemiantes en prevención primaria. Los diabéticos tipo 1 que tienen un buen control glucémico tienden a tener concentraciones normales (y a veces mejores que las normales) de lipoproteínas, pero aun así presentan una mayor incidencia de enfermedad arterial coronaria. La composición de sus lipoproteínas es anormal en algunos estudios (véase antes), pero se desconocen los efectos de dichas alteraciones sobre el riesgo cardiovascular en estos pacientes. Hay relativamente pocos datos observacionales sobre las lipoproteínas y no se ha hecho ningún ensayo clínico que relacione las lipoproteínas con la enfermedad arterial coronaria⁵³. En el ensayo *EDIC*⁵⁴, el c-LDL se relacionó con el grosor íntima-media de la carótida, mientras que el c-HDL no se relacionó lo que sugiere que los niveles elevados de HDL observados en diabéticos tipo 1 bien controlados pueden no ser protectores. La mejora del control glucémico puede incluso ser más importante en los diabéticos tipo 1 para reducir la enfermedad arterial coronaria, como se observa en el estudio *WESDR*⁴⁸.

Aproximación diagnóstica a la dislipemia en la diabetes tipo 2

La aproximación al diagnóstico de la dislipemia asociada a la diabetes tipo 2 empieza por realizar una analítica que incluya un perfil lipídico (incluyendo c-LDL, c-HDL y TG), la glucosa y la HbA1c.

Cualquier valor por encima de los siguientes, en un individuo diabético, puede ser considerado como dislipemia^{55,56}:

Tabla 3. Concentraciones lipídicas características en diferentes trastornos

	TG	c-HDL	c-LDL
Diabetes tipo 2 (control aceptable)	2-6 mmol/L	≈ 0,9 mmol/L	< 4,4 mmol/L
Diabetes tipo 2 (mal control)	> 6 mmol/L	< 0,9 mmol/L	> 4,4 mmol/L
Otras causas de dislipemia	Insuficiencia renal crónica Fármacos Hipotiroidismo HTGF (3-7 mmol/L) Déficit LPL (> 20 mmol/L) HFC DBF	Tabaquismo HA familiares	Hipotiroidismo HCF HFC

- c-LDL > 130 mg/dL (3,4 mmol/L)
- TG > 150 mg/dL (1,7 mmol/L)
- c-HDL < 40 mg/dL (1,1 mmol/L) en varones; < 45 mg/dL (1,2 mmol/L) en mujeres

Si estos valores lipídicos alterados se modifican con el control glucémico pensaremos que es una dislipemia diabética. Si, por el contrario, permanecen sin modificarse o ya de entrada son extraordinariamente altos, pensaremos en un trastorno primario no relacionado con la diabetes (si bien un mal control metabólico puede hacerlos empeorar).

Puesto que en el paciente diabético pueden concurrir otras condiciones, además de la hiperglucemia, que pueden originar alteraciones lipídicas no relacionadas con la resistencia insulínica y/o la insulinopenia, como son la insuficiencia renal crónica, la proteinuria, el hipotiroidismo, los fármacos o las dislipemias genéticas (véase antes), por tanto, una vez demostrada una dislipemia en la analítica, se deben descartar procesos secundarios que pueden dar dislipemia.

Las concentraciones para el diagnóstico diferencial de la dislipemia diabética por aumento de TG con otras HTGs se muestra en la tabla 3.

Tabla 4. Objetivos terapéuticos para los lípidos plasmáticos en diabéticos adultos

	mg/dL	mmol/L
c-LDL	< 100	< 2,6
TG	< 150	< 1,7
c-HDL		
varones	> 40 (45)	> 1,1 (1,2)
mujeres	> 50 (55)	> 1,3 (1,4)
c-no HDL	< 130	< 3,4
c-HDL/CT	> 0'20	> 0,20

Aproximación diagnóstica a la dislipemia en la diabetes tipo 1

Sólo cuando existan una HbA1c y una glucosa basal alteradas pensaremos que el trastorno lipídico es secundario a la diabetes. En general, un relativo buen control o un excelente control cursan con lípidos normales. En caso de mal control metabólico, el tratamiento insulínico intensivo mejorará los lípidos. Si ello no ocurre, deberemos pensar en un trastorno lipídico genético primario. Además, siempre hay que descartar causas secundarias de la dislipemia.

Objetivos de control de las lipoproteínas en la diabetes tipo 2

Los objetivos lipídicos en la diabetes tipo 2 son la corrección de cualquiera de las alteraciones que se pueden dar, es decir:

- Reducir los TG
- Aumentar el c-HDL
- Modificar el tamaño de las LDL (y controlar el c-LDL, si está elevado)
- Disminuir la glucosilación proteica
- Reducir la lipemia postprandial

Así, las guías actuales recomiendan alcanzar en diabéticos las concentraciones lipídicas que se señalan en la tabla 4^{55,56}.

Se deben determinar las concentraciones de c-LDL, c-HDL, CT y TG cada año en los individuos adultos. Si los valores están por debajo de los niveles de riesgo, los controles se pueden hacer cada 2 años. En niños con diabetes, se considera determinarlos después de los 2 años de edad⁵⁷.

Objetivos de control de las lipoproteínas en la diabetes tipo 1

Los criterios que se deben alcanzar en la dislipemia del diabético tipo 2 son igualmente válidos para la diabetes tipo 1⁵⁰. La diferencia estriba en la edad de los diabéticos tipo 1, ya que muchos de ellos son niños o jóvenes. El *Expert Panel on Blood Cholesterol in Children and Adolescents* considera en niños y adolescentes (incluidos los diabéticos) que se deben alcanzar los siguientes objetivos: c-LDL ≤ 110 mg/dL (2,8 mmol/L)⁵⁷.

Tratamiento de la dislipemia en la diabetes tipo 2

El tratamiento deberá ir dirigido a modificar las alteraciones lipídicas que se observan en la diabetes y que ya fueron comentadas. Para ello se debe seguir un tratamiento escalonado, pero firme y agresivo. En la tabla 5 se describe la pauta del tratamiento (vease la revisión de Haffner³⁷).

Mejora del control glucémico

La mejora del control glucémico debe ser siempre prioritaria. Para ello disponemos: 1) de modificaciones dietéticas para reducir el peso si, como es frecuente, existe sobrepeso o franca obesidad; 2) de la actividad física regular; y 3) de los fármacos hipoglucemiantes. Estos aspectos ya se han tratado en otros capítulos, por lo que no los revisaremos aquí.

Tratamiento dietético

En la diabetes tipo 2, las modificaciones dietéticas (dieta hipocalórica y pérdida de peso), a la vez que consigue la mejoría del control glucémico, también puede producir una mejoría del perfil lipídico. La *American Diabetes Association* ha realizado recomendaciones de tratamiento dietético para el diabético⁵⁸.

Tabla 5. Tratamiento escalonado de la dislipemia diabética

1. Control estricto de la glucemia
2. Dieta, ajustada a las necesidades individuales (en la diabetes tipo 2, para corregir la obesidad)
3. Programa personalizado de ejercicio físico aeróbico
4. Fármacos hipolipemiantes si no se han alcanzado los objetivos terapéuticos; los hipolipemiantes de primera línea son las estatinas y los fibratos

Ejercicio físico

La *American Diabetes Association* también ha realizado recomendaciones sobre la actividad física a desarrollar por los individuos diabéticos [59]. La actividad física debe ser moderada (la frecuencia cardíaca debe ser < 120 x'), de unos 30 minutos de duración al día, y al menos 3 ó más días a la semana. Con ello disminuyen los TG y aumenta el c-HDL.

Fármacos hipolipemiantes

En la tabla 6 se muestra un resumen de los agentes hipolipemiantes que podemos utilizar en el diabético^{37,60,61}.

Las estatinas y fibratos son los fármacos hipolipemiantes que actualmente se consideran como de primera línea en los diabéticos. En cambio, ni el ácido nicotínico, por su efecto hiperglucemiante, ni las resinas de intercambio, por su capacidad de elevar los TG, son hipolipemiantes de primera elección.

Los cambios en el tratamiento farmacológico se deben hacer cada 4-6 semanas y basándose en los resultados de laboratorio.

Hay relativamente pocos estudios amplios sobre el tratamiento farmacológico de la dislipemia en diabéticos tipo 2⁶²⁻⁶⁴. No obstante, el efecto de las estatinas⁶⁵ y los fibratos⁶⁶ sobre las lipoproteínas es similar en los diabéticos tipo 2 y en las personas no diabéticas en ensayos clínicos.

El riesgo más importante de estos fármacos es la miopatía y la hepatitis. La incidencia no es diferente probablemente, tal como queda reflejado en los grandes estudios. Sin embargo, respecto al uso combinado de estatinas y fibratos,

Tabla 6. Efectos de los agentes hipolipemiantes sobre la dislipemia(en diabéticos)

Hipolipemiente	Dosis máxima/día	↓ c-LDL (%)	↑ c-HDL (%)	↓ TG (%)	Observaciones
ESTATINAS					
Fluvastatina	80 mg	26	8	10	Metabolización: citocromo P450 2C9
Fluvastatina de liberación retardada	320 mg	36	9	19	
Lovastatina	80 mg	34-40	8	16	Administrar con los alimentos Metabolización: citocromo P450 3A4
Pravastatina	40 mg	34	12	24	Administrar separadamente de los alimentos Metabolización: Sulfatación
Simvastatina	80 mg	41-47	12	18	Metabolización: citocromo P450 3A4
Atorvastatina	80 mg	50-60	6	29	Metabolización: citocromo P450 3A4
FIBRATOS					
Gemfibrocilo	1200 mg	10-15; variable	5-15	25-50	Eliminación renal
Fenofibrato	300 mg				Vigilar interacciones
Bezafibrato	600 mg				con anticoagulantes orales
OTROS FÁRMACOS					
Resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol)	5-10 g de colestipol	15-30	3-8	aumento en un 5-15%	No son fármacos de primera elección en el tratamiento de la HC; se pueden utilizar siempre que se controle la HTG que puede tener el individuo diabético
Ácido nicotínico	1-2 g	15-40	10-25	15-50	No está contraindicado, pero se recomienda un estricto seguimiento y control glucémicos

Tabla 7. Orden de las prioridades de tratamiento en la dislipemia del diabético (adultos)

1. Disminuir c-LDL
De primera elección: estatinas
De segunda elección: resinas o fibratos
2. Aumentar c-HDL
De primera elección: intervenciones del estilo de vida tales como pérdida de peso, aumento de la actividad física y dejar de fumar
De segunda elección: fibratos o ácido nicotínico a dosis bajas
3. Disminuir TG
De primera elección: mejorar el control glucémico
De segunda elección: fibratos
De tercera elección: estatinas (si existe aumento de c-LDL asociadamente; utilizar probablemente dosis altas) o ácido nicotínico (a dosis < 2 g/día)
No utilizar resinas
4. Disminuir c-LDL y TG
De primera elección: mejorar el control glucémico + estatinas a dosis altas
De segunda elección: mejorar el control glucémico + estatinas + fibratos
De tercera elección: mejorar el control glucémico + fibratos + resinas
De cuarta elección: mejorar el control glucémico + estatinas + ácido nicotínico (control glucémico estricto)

el riesgo de miositis puede ser mayor en diabéticos que en no diabéticos, debido a la alta incidencia de enfermedad renal en los diabéticos, aunque no existen estudios que lo certifiquen.

Finalmente, conviene señalar que los fibratos, debido a que su excreción es mayoritariamente renal, deben evitarse en el tratamiento de la dislipemia diabética si existe insuficiencia renal (creatinina plasmática > 2,5 mg/dL), por el riesgo de provocar miopatía. En cambio, las estatinas, de excreción prioritariamente biliar, pueden ser administradas aun en presencia de insuficiencia renal.

Las resinas de ácidos biliares suelen ser eficaces para reducir las concentraciones de c-LDL. No obstante, pueden empeorar la HTG^{67,68}. En general, pueden utilizarse, aunque con prudencia, en pacientes con diabetes tipo 2. Un abor-

Tabla 8. Decisiones de tratamiento basadas en el c-LDL en adultos con diabetes

	Terapia de estilo de vida		Terapia farmacológica	
	Valor de inicio	Objetivo	Valor de inicio	Objetivo
Con ECV	> 100 mg/dL	≤ 100 mg/dL	> 100 mg/dL	≤ 100 mg/dL
Sin ECV	> 100 mg/dL	≤ 100 mg/dL	≥ 130 mg/dL*	≤ 100 mg/dL
* Si existen múltiples factores de riesgo (por ejemplo, concentraciones bajas de c-HDL, HTA, tabaquismo, enfermedad isquémica familiar precoz, proteinuria o microalbuminuria), algunos autores recomiendan empezar ya con fármacos cuando el c-LDL = 100-130 mg/dL ⁷¹ .				

daje útil podría ser la combinación de resinas a dosis bajas con estatinas en sujetos con concentraciones de c-LDL muy altas. Las resinas también se asocian a efectos secundarios gastrointestinales, que son más frecuentes en pacientes con neuropatía diabética.

El ácido nicotínico disminuye notablemente el c-VLDL y el LDL, y aumenta el c-HDL. En un estudio en diabéticos tipo 2, la administración de 4,5 g de ácido nicotínico redujo un 15% el c-LDL, un 45% los TG y aumentó un 35% el c-HDL⁶⁹. No obstante, el tratamiento con ácido nicotínico se asoció a un aumento no significativo de la glucosa en ayunas de 141 a 164 mg/dL y a un aumento significativo de la HbA1c del 8,7% al 10,5%. Es posible que dosis bajas de ácido nicotínico puedan tener un efecto menor sobre la glucemia y sigan teniendo efectos beneficiosos sobre el c-HDL. A pesar de los efectos beneficiosos del ácido nicotínico sobre las lipoproteínas, la posibilidad de que empeore la glucemia significa que está al menos relativamente contraindicado en diabéticos y su utilización en estos sujetos debe restringirse a expertos en diabetes. La dosis debe ser igual o inferior a 2 g/día. Las concentraciones de glucosa deben controlarse con frecuencia y puede ser necesario realizar ajustes en el tratamiento hipoglucemiante.

En la tabla 7 se indican los fármacos a utilizar según la alteración lipídica presente.

En la tabla 8 se indica cuándo se deben usar fármacos hipolipemiantes y cuándo tratar con dieta.

Tratamiento de la dislipemia en la diabetes tipo 1

El enfoque dietético y farmacológico de la diabetes tipo 1 es similar al de la diabetes tipo 2, con algunos matices. Los pacientes con diabetes tipo 1 son menos propensos a ser obesos. No obstante, tanto el peso como la adiposidad de la mitad superior del cuerpo tienen efectos perjudiciales sobre las lipoproteínas en los diabéticos tipo 1⁷⁰.

El tratamiento dietético y la mejora del control glucémico con insulina permiten la corrección de la dislipemia en algunos casos. En el diabético tipo 1, la correcta insulinización y el control óptimo de la glucemia van acompañados prácticamente siempre de la normalización de las alteraciones lipídicas.

El tratamiento intensivo con insulina puede disminuir el CT y el c-LDL elevados^{24,46}, los TG^{24,35} y, en algunos casos, asociarse a aumentos del c-HDL^{24,46}.

Los diabéticos tipo 1 que tienen unos niveles de c-LDL superiores a los recomendados en la diabetes tipo 2 deben recibir también tratamiento energético^{46,50}.

Únicamente se han realizado algunos estudios de tratamiento farmacológico en diabéticos tipo 1^{72,73}. En general, el efecto de estos agentes es similar en los diabéticos tipo 1 y en los sujetos no diabéticos.

Bibliografía

1. Barrett-Connor E, Grundy SM, Holdbrook MJ. Plasma lipids and diabetes mellitus in an adult community. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 657-63.
2. Wilson PW, Kannel WB, Anderson KM. Lipids, glucose intolerance and vascular disease: the Framingham Study. *Monogr Atheroscler* 1985; 13: 1-11.
3. Carmena R, Ascaso JF, Serrano S, Martínez-Valls J, Soriano P. Serum HDL concentrations in patients with type I and type II diabetes mellitus. *Monogr Atheroscler* 1985; 13: 115-20.
4. Uusitupa M, Siitonen O, Voutilainen E, Aro A, Hersio K, Pyorala K, Penttilä I, Ehnholm C. Serum lipids and lipoproteins in newly diagnosed non-insulin-dependent (type II) diabetic patients, with special reference to factors influencing HDL-cholesterol and triglyceride levels. *Diabetes Care* 1986; 9: 17-22.
5. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263: 2893-8.
6. Mykkanen L, Kuusisto J, Pyorala K, Laakso M. Cardiovascular disease risk factors as predictors of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in elderly subjects. *Diabetologia* 1993; 36: 553-9.

7. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715-22.
8. Mykkanen L, Kuusisto J, Haffner SM, Pyorala K, Laakso M. Hyperinsulinemia predicts multiple atherogenic changes in lipoproteins in elderly subjects. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 518-26.
9. Dunn FL, Raskin P, Bilheimer DW, Grundy SM. The effect of diabetic control on very low-density lipoprotein. Triglyceride metabolism in patients with type II diabetes mellitus and marked hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1984; 33: 117-23.
10. James RW, Pometta D. The distribution profiles of very low density and low density lipoproteins in poorly-controlled male, type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34: 246-52.
11. Bagdade JD, Buchanan WE, Kuusi T, Taskinen MR. Persistent abnormalities in lipoprotein composition in noninsulin-dependent diabetes after intensive insulin therapy. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 232-9.
12. Feingold KR, Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Krauss RM. LDL subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1496-502.
13. Caixas A, Ordóñez-Llanos J, de Leiva A, Payés A, Homs R, Pérez A. Optimization of glycemic control by insulin therapy decreases the proportion of small dense LDL particles in diabetic patients. *Diabetes* 1997; 46: 1207-13.
14. Biesbroeck RC, Albers JJ, Wahl PW, Weinberg CR, Bassett ML, Bierman EL. Abnormal composition of high density lipoproteins in non-insulin-dependent diabetics. *Diabetes* 1982; 31: 126-31.
15. Haffner SM, Agil A, Mykkanen L, Stern MP, Jialal I. Plasma oxidizability in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 646-53.
16. Lyons TJ. Glycation and oxidation: a role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1993; 71: 26B-31B.
17. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1992; 15: 1835-43.
18. Nagano Y, Arai H, Kita T. High density lipoprotein loses its effect to stimulate efflux of cholesterol from foam cells after oxidative modification. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 6457-61.
19. Chen YD, Swami S, Skowronski R, Coulston A, Reaven GM. Differences in postprandial lipemia between patients with normal glucose tolerance and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 172-7.
20. Sosenko JM, Breslow JL, Miettinen OS, Gabbay KH. Hyperglycemia and plasma lipid levels: a prospective study of young insulin-dependent diabetic patients. *N Engl J Med* 1980; 302: 650-4.
21. Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM diabetes control and complication. Trial experience. The DCCT Research Group. *Diabetes Care* 1992; 15: 886-94.

22. Joven J, Rubies-Prat J, de la Figuera M, Valdés M, Villabona CM, Chacon P, Masdeu S. High density lipoprotein changes during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabete Metab* 1985; 11: 102-5.
23. Bagdade JD, Porte D Jr, Bierman EL. Diabetic lipemia. A form of acquired fat-induced lipemia. *N Engl J Med* 1967; 276: 427-33.
24. Dunn FL, Pietri A, Raskin P. Plasma lipid and lipoprotein levels with continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1981; 95: 426-31.
25. Rivellese A, Riccardi G, Romano G, Giacco R, Patti L, Marotta G, Annuzzi G, Mancini M. Presence of very low density lipoprotein compositional abnormalities in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients; effects of blood glucose optimisation. *Diabetologia* 1988; 31: 884-8.
26. Bagdade JD, Subbaiah PV. Whole-plasma and high-density lipoprotein subfraction surface lipid composition in IDDM men. *Diabetes* 1989; 38: 1226-30.
27. Eckel RH, Albers JJ, Cheung MC, Wahl PW, Lindgren FT, Bierman EL. High density lipoprotein composition in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1981; 30: 132-8.
28. Bagdade JD, Helve E, Taskinen MR. Effects of continuous insulin infusion therapy on lipoprotein surface and core lipid composition in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1991; 40: 445-9.
29. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology in nondiabetic and diabetic states. Relationship to atherogenesis. *Diabetes Care* 1991; 14: 839-55.
30. Kissebah AH, Alfarsi S, Evans DJ, Adams PW. Integrated regulation of very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein-B kinetics in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1982; 31: 217-25.
31. Taskinen MR, Beltz WF, Harper I, Fields RM, Schonfeld G, Grundy SM, Howard BV. Effects of NIDDM on very-low-density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein B metabolism. Studies before and after sulfonylurea therapy. *Diabetes* 1986; 35: 1268-77.
32. Brunzell JD, Porte D Jr, Bierman EL. Abnormal lipoprotein-lipase-mediated plasma triglyceride removal in untreated diabetes mellitus associated with hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1979; 28: 901-7.
33. Golay A, Zech L, Shi MZ, Chiou YA, Reaven GM, Chen YD. High density lipoprotein (HDL) metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus: measurement of HDL turnover using tritiated HDL. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 512-8.
34. Witztum JL, Fisher M, Pietro T, Steinbrecher UP, Elam RL. Nonenzymatic glucosylation of high-density lipoprotein accelerates its catabolism in guinea pigs. *Diabetes* 1982; 31: 1029-32.
35. Pietri AO, Dunn FL, Grundy SM, Raskin P. The effect of continuous subcutaneous insulin infusion on very-low-density lipoprotein triglyceride metabolism in type I diabetes mellitus. *Diabetes* 1983; 32: 75-81.
36. Rosenstock J, Vega GL, Raskin P. Effect of intensive diabetes treatment on low-density lipoprotein apolipoprotein B kinetics in type I diabetes. *Diabetes* 1988; 37: 393-7.

37. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 160-78.
38. Stern MP, Patterson JK, Haffner SM, Hazuda HP, Mitchell BD. Lack of awareness and treatment of hyperlipidemia in type II diabetes in a community survey. *JAMA* 1989; 262: 360-4.
39. Laakso M. Epidemiology of diabetic dyslipidemia. *Diabetes Rev* 1995; 3: 408-22.
40. Ronnema T, Laakso M, Kallio V, Pyorala K, Marniemi J, Puukka P. Serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins and the excessive occurrence of coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 632-45.
41. Harris MI. Hypercholesterolemia in diabetes and glucose intolerance in the U.S. population. *Diabetes Care* 1991; 14: 366-74.
42. Carmena R, Ascaso JF, Tebar J, Soriano J, González Bayo E. Hiperlipemia y diabetes. En: Monografías Médicas Liade, Actas del XIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. Madrid: Liade, 1978; 141-179.
43. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. Serum cholesterol in Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992; 15: 282-7.
44. Winocour PH, Durrington PN, Ishola M, Hillier VF, Anderson DC. The prevalence of hyperlipidaemia and related clinical features in insulin-dependent diabetes mellitus. *Q J Med* 1989; 70: 265-76.
45. Taskinen MR. Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41(Suppl 2): 12-7.
46. Pérez A, Wägnér AM, Carreras G, Giménez G, Sánchez-Quesada JL, Rigla M, Gómez-Gerique JA, Pou JM, de Leiva A. Prevalence and phenotypic distribution of dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus. Effect of glycemic control. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2756-62.
47. American Diabetes Association. Implications of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002; 25(Suppl 1): 25-7.
48. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258-68.
49. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
50. Orchard TJ, Forrest KY-Z, Kuller LH, Becker DJ. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes. 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1053-9.
51. Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyorala K. 5-year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin level, and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects. *Circulation* 1990; 82: 27-36.
52. Gami AS, Montori VM, Erwin PJ, Khan MA, Smith SA, for the Evidence in Diabetes Enquiry System (EVIDENS) Research Group. Systematic review of lipid lowering for primary prevention of coronary heart disease in diabetes. *BMJ* 2003; 326: 528-9.

53. Laakso M, Pyorala K, Sarlund H, Voutilainen E. Lipid and lipoprotein abnormalities associated with coronary heart disease in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 679-84.
54. Effect of intensive diabetes treatment on carotid artery wall thickness in the epidemiology of diabetes interventions and complications. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. *Diabetes* 1999; 48: 383-390.
55. 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). *JAMA* 2001;285: 2486-97.
56. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl 1): 83-6.
57. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; 89: 495-501.
58. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl 1): 51-61.
59. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl 1): 73-7.
60. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; 341: 498-511.
61. Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pintó X, Reckless JP, Stein E, McKenney J, Bortolini M, Chiang YT. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis. *Clin Ther* 2001; 23: 177-92.
62. Garg A, Grundy SM. Lovastatin for lowering cholesterol levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 81-6.
63. Raskin P, Ganda OP, Schwartz S, Willard D, Rosenstock J, Lodewick PA, Cressman MD, Phillipson B, Weiner B, McGovern ME, et al. Efficacy and safety of pravastatin in the treatment of patients with type I or type II diabetes mellitus and hypercholesterolemia. *Am J Med* 1995; 99: 362-9.
64. Garg A, Grundy SM. Gemfibrozil alone and in combination with lovastatin for treatment of hypertriglyceridemia in NIDDM. *Diabetes* 1989; 38: 364-72.
65. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. 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.
66. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992; 15: 820-5.
67. Crouse JR 3rd. Hypertriglyceridemia: a contraindication to the use of bile acid binding resins. *Am J Med* 1987; 83: 243-8.

68. Garg A, Grundy SM. Cholestyramine therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A short-term, double-blind, crossover trial. *Ann Intern Med* 1994; 121: 416-22.
69. Garg A, Grundy SM. Nicotinic acid as therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1990; 264: 723-6.
70. Laakso M, Pyörälä K. Adverse effects of obesity on lipid and lipoprotein levels in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism* 1990; 39: 117-122.
71. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa 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; 39: 229-34.
72. Kjaer K, Hangaard J, Petersen NE, Hagen C. Effect of simvastatin in patients with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus and hypercholesterolemia. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992; 126: 229-32.
73. Hommel E, Andersen P, Gall MA, Nielsen F, Jensen B, Rossing P, Dyerberg J, Parving HH. Plasma lipoproteins and renal function during simvastatin treatment in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1992; 35: 447-51.

Últimas aportaciones en la aproximación diagnóstica del riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus

J.L. Herrera Pombo

*Jefe de Servicio de Endocrinología/ Prof. Titular Fundación
Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid*

7



La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa fundamental de morbilidad y mortalidad en la diabetes. Los diabéticos tienen dos a cuatro veces mayor riesgo coronario, hasta el doble de riesgo de enfermedad cerebrovascular, y la enfermedad vascular periférica puede llegar a ser hasta diez veces mayor que en los no diabéticos. Aunque el riesgo de ECV se relaciona tanto con la diabetes tipo 1 (DM1), como con la diabetes tipo 2 (DM2) y afecta más a mujeres que a hombres, nosotros vamos a referirnos específicamente a la DM2 teniendo en cuenta toda una serie de connotaciones metabólicas y asociativas que son específicas de este tipo de diabetes que podría considerarse no un simple factor independiente de riesgo vascular, sino una auténtica enfermedad cardiovascular¹.

Podemos identificar diversos factores de riesgo de enfermedad macrovascular, pero tiene difícil explicación el exceso de complicaciones cardiovasculares en los diabéticos. En la DM1 las complicaciones microvasculares y macrovasculares van asociadas con mal control metabólico pero esta correlación no se da en lo que se refiere a la DM2 como se demostraba en el estudio UKPDS². También parece paradójico que la enfermedad macrovascular en la DM2 comience antes de que se haga el diagnóstico de hiperglucemia establecida en claro contraste con lo que sucede con las complicaciones microvasculares estrechamente relacionadas con el control glucémico. Teniendo en cuenta que pacientes con DM2 tienen una alta prevalencia de ECV en el momento del diagnóstico de la diabetes, será importante conocer qué factores son capaces de inducir aterosclerosis en fases muy precoces del deterioro de la glucosa, como puede ser la intolerancia a la glucosa y la glucemia alterada en ayunas.

Todas las manifestaciones de enfermedad macrovascular como son enfermedad coronaria (EC), vásculo-cerebral y enfermedad vascular periférica, son más

frecuentes en diabéticos que en no diabéticos. La EC constituye el mayor riesgo de ECV en los diabéticos. En el estudio Framingham se demostraba que los hombres diabéticos tenían más de un 50% de incidencia de EC que los no diabéticos y las mujeres un 200% comparadas con las no diabéticas; la mortalidad por EC es cuatro veces mayor en las diabéticas que en las no diabéticas, mientras que es del doble en los no diabéticos. Por otra parte, la diabetes reduce de forma importante la protección para el desarrollo de EC que tienen las mujeres pre-menopáusicas, sin que estén aclaradas las razones del mayor riesgo en las mujeres diabéticas. En la tabla 1 se resumen los datos de los distintos eventos cardiovasculares en los diabéticos y no diabéticos en el estudio Framingham³.

En algunos estudios se ha analizado la muerte por causa cardiovascular en la población diabética frente a no diabéticos⁴⁻⁶ y la relación de muerte diabéticos/controles era similar (2,5, 2,2, 2,1) en los estudios Whitehall, París Prospective, Helsinki Policemen; se mostraba un riesgo de muerte prematura dos veces superior en los diabéticos comparado con los no diabéticos. En el estudio MRFIT⁷ que se realizó en EE.UU. con 347.978 sujetos diabéticos y no diabéticos, la muerte por ECV era de un 55% para los diabéticos y de un 43% para no diabéticos, con un seguimiento de 12 años; al hacer un análisis multivariado con los distintos factores de riesgo, el colesterol, la presión arterial sistólica, el tabaco, la diabetes, se comprobaba que conforme aumentaban los factores de riesgo se incrementaba la muerte por ECV y siempre era superior en los pacientes diabéticos.

Éstos y otros muchos estudios han venido a confirmar que la diabetes va asociada con una elevada frecuencia de muerte por enfermedad vascular, sobre todo cardiopatía isquémica.

En los últimos años se ha referido una reducción importante en la mortalidad de origen cardiovascular; las causas de esta disminución no son del todo conocidas y se ha discutido el papel de una posible reducción de la incidencia de la enfermedad, la mejoría de casos fatales o el efecto de la prevención primaria y la secundaria.

En el estudio de Framingham⁸ se encontró un 42% de reducción de riesgo de muerte por ECV en 10 años en hombres que tenían 50-59 años en 1970 cuando los introdujeron en el estudio comparado con un grupo de la misma edad que la cohorte de 1950; la reducción de mortalidad llegó hasta un 60% en grupos comparativos de ambos años que inicialmente estaban libres de ECV. Otros

estudios han venido a confirmar que la mortalidad por EC ha disminuido en EE.UU. y parece que en esto ha debido influir la mejoría en la intervención médica con medidas preventivas y terapéuticas que incluyen cambios del estilo de vida y de los factores de riesgo cardiovascular acompañantes⁹.

Gu^{10,11} ha publicado los resultados de la investigación destinada a conocer si los diabéticos habían experimentado también una disminución en la mortalidad por EC y sus resultados confirman que existe una disminución significativa de la mortalidad en los adultos sin diabetes en los dos períodos que han estudiado (ajustado para edad); los hombres no diabéticos disminuyeron la mortalidad por enfermedad cardíaca en un 36,4% mientras que esta disminución es de un 13% en los hombres diabéticos y, por el contrario, en las mujeres no diabéticas la disminución de mortalidad por ECV fue de un 27%, mientras que aumentó un 23% en las mujeres diabéticas (ajustadas para edad). Estas cifras fueron las mismas para todas las causas de mortalidad y para la mortalidad por EC; en definitiva un 69,5% de los diabéticos morían por enfermedades cardíacas y esto plantea que prevenir y tratar éstas debería reducir la mortalidad de tales pacientes.

Es posible que los factores de riesgo de mortalidad, sobre todo los cardiovasculares, pueden haber disminuido menos en los diabéticos y tal vez éstos se hayan beneficiado menos del tratamiento médico de la ECV; sin embargo, los autores de esta investigación reconocen que no tienen datos suficientes para valorar todos estos factores, aunque la diabetes por sí misma podría significar un factor de riesgo 2-3 veces mayor que puede añadir una influencia adicional a factores de riesgo coronario conocidos en no diabéticos y en diabéticos como son la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y el tabaquismo, y para un mismo número de estos tres factores de riesgo los diabéticos tienen una mortalidad por ECV tres veces mayor que los no diabéticos, por lo tanto es importante considerar el efecto que tiene la propia diabetes, tal vez la hiperglucemia.

En el Cardiovascular Health Study¹² se definen los hechos de la ECV subclínica lógicamente en sujetos que no tienen enfermedad clínica y se incluye en el estudio a más de 5.000 sujetos con diabetes desconocida o recién diagnosticada, con intolerancia a la glucosa y normales, el seguimiento es de más de 6 años, concluyéndose que el determinante primario de riesgo de ECV clínica entre los diabéticos de más edad ya conocidos o de reciente diagnóstico es la presencia de enfermedad subclínica, y la intolerancia hidrocarbonada es un factor de riesgo para ECV clínica, sobre todo en aquellos que ya tenían enfermedad subclínica.

En general todos los factores de riesgo pueden considerarse potencialmente como determinantes de ECV en CM2 ya que incluso pueden comportarse como agentes de la progresión de la enfermedad aterosclerótica si ésta aparece ya establecida.

Se ha señalado que los factores de riesgo pueden tener distinta categoría y actuar de forma independiente como protagonistas de la ECV, pero no podemos olvidar su frecuente asociación en el síndrome metabólico.

Se ha establecido que los factores de riesgo pueden agruparse según distinta categoría y dependiendo del mecanismo de su participación en el proceso de la patología macrovascular¹³, y en este sentido se podrían asociar en distintos grupos:

- 1- *Factores causales o principales*: tabaquismo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia o LDL-colesterol aumentado, HDL-colesterol disminuido, hiperglucemia.
- 2- *Factores condicionales*: hipertrigliceridemia, aumento de lipoproteína (a), partículas LDL densas y pequeñas, homocisteína, factores de coagulación (fibrinógeno, PAI-1).
- 3- *Factores predisponentes*: obesidad, sedentarismo, historia familiar de muerte prematura por EC, sexo masculino, factores étnicos, resistencia a la insulina.
- 4- *Factores contribuyentes a la formación de la placa aterosclerótica*: edad, engrosamiento de las arterias carótidas (medido por ultrasonografía modo B), depósito de calcio coronario (medido por TAC), isquemia subclínica (durante una prueba de ejercicio).

Es indudable que algunas características del estilo de vida personal constituyen un cúmulo de factores de riesgo para el desarrollo de EC y conviene citar por su importancia el papel de una nutrición inadecuada con aumento de la grasa saturada y del colesterol y con un consumo calórico excesivo. El tabaco es otro de los factores de más significación, como lo puede ser también el consumo excesivo de alcohol y, por último, el sedentarismo, factor que se ha demostrado sobradamente que desempeña un papel muy importante en todo un cúmulo de alteraciones comprometidas en el desarrollo de ECV.

Ante la nominación tan copiosa de factores de riesgos para ECV en la diabetes que aparecen cada día, algunos autores¹⁴ los han reunido en dos grupos, uno, al que han llamado de factores tradicionales, y otro, de nuevos factores de ries-

Tabla 1. Media anual de la incidencia por 1.000 (ajustada por la edad) de eventos cardiovasculares (estudio Framingham)

	Hombres		Mujeres	
	Diab	No Diab	Diab	No Diab
Enf cardiovascular	39,1	19,1	27,2	10,2
Muerte por ECV	17,4	8,5	17	3,6
ICC	7,6	3,5	11,4	2,2
Claudicac intermit	12,6	3,3	8,4	1,3
ACVA	4,7	1,9	6,2	1,7
Enfer coronaria	24,8	14,9	17,8	6,9

go (tablas 2 y 3). Algunos de estos factores no están suficientemente bien avalados por estudios clínicos pertinentes, por lo que no son considerados todavía en los consensos prácticos clínicos.

Hemos citado anteriormente que algunos factores de riesgo están implicados en el seno de un grupo que constituye el síndrome metabólico; para una aproximación diagnóstica correcta del riesgo cardiovascular en la diabetes es obvio que tendremos que analizar cada uno de los constituyentes de este síndrome y algunos otros cuya integración en el mismo es dudosa.

Síndrome metabólico

Ya ha sido definido el síndrome metabólico en otro capítulo de esta obra y se podría concretar que es una agrupación en que, además de resistencia a la insulina (RI), con hiperinsulinemia compensadora existe intolerancia a la glucosa o DM2, dislipemia aterógena (aumento de VLDL-triglicéridos, disminución de HDL-colesterol y partículas LDL pequeñas y densas), obesidad central, hipertensión arterial (HTA) e hiperuricemia, alteraciones hemorreológicas y de la fibrinólisis, y disfunción endotelial. Todos estos trastornos pueden ir asociados de forma simultánea o progresiva en el síndrome metabólico y son capaces de acelerar el desarrollo de la ECV aterosclerótica^{15,16}. En la práctica clínica se puede sospechar la existencia de RI mediante una serie de criterios útiles¹⁶ y que citamos a continuación:

– Obesidad: IMC >29.9 kg./m².

- Obesidad central: perímetro de la cintura >102 cm para hombres y >88 cm para mujeres.
- Intolerancia a la glucosa o glucemia anómala en ayunas o DM2.
- Antecedentes familiares de DM2.
- Antecedentes personales de diabetes gestacional.
- Hipertrigliceridemia (<150 mg/dl).
- HTA (>140/90 mm de Hg).

En atención especializada estos criterios se pueden completar con la valoración de la RI por los métodos habituales según sean las disposiciones de cada grupo de trabajo.

No hay una uniformidad de criterio para definir el síndrome metabólico (SM) y así para la OMS existe SM si se da intolerancia a la glucosa o DM2 o RI además de dos o más de las siguientes alteraciones^{17, 18}:

- Obesidad central o visceral.
- Dislipemia: hipertrigliceridemia (>150 mg/dl) o disminución de HDL-colesterol (hombres <35 mg/dl, mujeres >39 mg/dl).
- HTA (>140/90 mmHg).
- Microalbuminuria (>20 mcg/min o albúmina/creatinina >30 mg/g).

El grupo europeo de estudio de la RI consideraba la existencia de un SM cuando existía RI o hiperinsulinemia en ayunas, superior al percentil 75% y además dos de las siguientes alteraciones¹⁹:

- Hiperglucemia (glucemia en ayunas > 110 mg/dl pero no en el rango diabético).
- HTA (>140/90 mmHg o que se esté tratando para HTA).
- Dislipemia (triglicéridos >180 mg/dl, o HDL-colesterol <40 mg/dl).
- Obesidad central (cociente cintura/cadera en varones >94 cm y en mujeres >80 cm o IMC >30 kg./m²).

Son importantes las consideraciones del estudio americano ATP III²⁰, que ha estimado que la prevalencia del SM en Estados Unidos es aproximadamente del

22% de la población adulta (24% después de un ajuste para la edad), aconsejan redefinir el SM considerando que está presente si se reúnen tres o más de los siguientes criterios:

- Obesidad abdominal: diámetro de la cintura >102 cm (hombre), >88 cm (mujeres).
- Hipertrigliceridemia (>150 mg/dl).
- HDL-colesterol : <40 mg/dl (hombres) o <50 mg/dl (mujeres).
- Tensión arterial: >130/85.
- Glucemia basal: >110 mg/dl.

Según este estudio, RI es un hecho subyacente del SM y aunque frecuente, su presencia como componente individual del síndrome encuentra una proporción importante de pacientes que no tienen RI; en definitiva, se incluye una proporción revolucionaria que define el SM sin incluir como criterio la RI, con lo cual podríamos estar asistiendo a la desaparición futura de un concepto que parecía inamovible, pero en todo caso antes de aceptar este criterio de forma definitiva, será preciso tener comprobaciones clínico-patológicas adecuadas.

En España (estudio VIVA) se ha referido una prevalencia para el SM (OMS) del 19,3% y para RI del 15,5%; estos datos están incluidos en las estimaciones del grupo europeo EGIR^{19, 21}.

Parece que existe una gran heterogeneidad en lo que se refiere a los componentes del SM, según las distintas poblaciones; algunos autores han llamado la atención sobre el papel que puede tener la leptina en el desarrollo de DM2 y RI; una resistencia a la leptina mediada por el hipotálamo induce hiperinsulinemia y RI, originando aumento de la masa adiposa y, a su vez, una mayor producción de la hormona leptina instalando un círculo vicioso de hiperinsulinemia, adiposidad, hiperleptinemia y aumento de la RI²².

Analizando las conexiones entre SM y la ECV en un estudio reciente realizado sobre más de 4.000 pacientes, se encontró a sujetos con tolerancia normal a la glucosa y RI y otros con intolerancia a la glucosa o DM2; había un 10% de sujetos con SM que tenían tolerancia normal a la glucosa, y RI y SM estaban presentes en un 50% de los sujetos con intolerancia a la glucosa y en un 80% de los que tenían DM2. La reflexión más importante de este estudio es que la presencia del SM iba asociada con un riesgo triple para desarrollar cardiopatía

isquémica y muerte, y el doble para muerte por ECV comparado con los que no tenían SM²³.

Se ha señalado que la RI puede ser un factor de riesgo de ECV e incluso que individuos con hiperinsulinemia y con tolerancia normal a la glucosa acumulan más factores de riesgo cardiovascular que los que tienen insulina normal, pero es lógico pensar que dependerá del grado de RI que exista y también de la presencia o ausencia de otros trastornos asociados^{24, 25}.

Sin embargo no todos los estudios están de acuerdo en establecer que la hiperinsulinemia es un factor de riesgo por sí mismo o como precursor de EC; en algunos casos esta relación parece clara pero en otros no se ha podido demostrar^{26, 27}.

La RI puede desarrollar arteriosclerosis por diversos mecanismos combinados como son el efecto sobre los lípidos, el aumento del factor inhibidor del plasminógeno (PAI-1), el aumento del fibrinógeno, la disfunción del endotelio, el aumento del tono vascular entre otros.

Hiperglucemia y enfermedad cardiovascular

El papel de la hiperglucemia (intolerancia a la glucosa o DM2) sobre el desarrollo de la ECV en el seno de un SM es importante, sin embargo no hemos de olvidar los resultados de los estudios UKPDS sin significación estadística entre control glucémico y eventos cardiovasculares².

Una hiperglucemia mantenida conduce a toxicidad crónica (glucotoxicidad) que condiciona una lesión tisular y origina las complicaciones diabéticas, pero también picos de hiperglucemia pueden colaborar en estas alteraciones por un fenómeno de toxicidad aguda.

La glucosa puede participar extracelularmente en reacciones no enzimáticas, con grupos aminos terminales de las proteínas, formando compuestos glicosados y oxidados, y los transportadores de glucosa pueden llevarla también dentro de la célula, metabolizándose por la vía del sorbitol y activando el diacilglicerol y proteínkinasa C (PKC).

El aumento de la PKC en el endotelio induce diferentes efectos como un incremento de la expresión de las moléculas de adhesión producidas a partir de las células endoteliales, un aumento de la permeabilidad capilar, defectuosa producción del óxido nítrico (NO) y de secreción de prostaglandinas con inhibi-

ción de la vasodilatación del endotelio e incremento de sustancias vasoconstrictoras (endotelina), aumento de elementos de la matriz proteica y, en definitiva, se favorece la angiogénesis²⁸.

La activación de la PKC puede regular también la permeabilidad y la neovascularización a través de factores del crecimiento vasculares, como el factor de crecimiento endotelial; todos estos datos plantean la posibilidad de que inhibidores de la PKC puedan prevenir las complicaciones vasculares de la diabetes.

Además de la glicación o glucosilación no enzimática que une la glucosa a grupos aminos de las proteínas, existe aumento de la síntesis glucoproteica mediado por hiperactividad enzimática, que promueve la unión de la glucosa a los grupos hidroxilos de las cadenas peptídicas.

La persistencia de hiperglucemia aumenta la glucosilación no enzimática induciendo alteración estructural y funcional de las proteínas; entre éstas se encuentra la hemoglobina, la albúmina, el colágeno, las lipoproteínas, LDL y HDL, las apoproteínas A-I, A-II, B, C-I y E. La glucosilación lipoproteica acelera el proceso ateroscleros. Las LDL glucosiladas son funcionalmente anormales, disminuyendo su afinidad por el receptor y produciendo complejos inmunes que se acumulan en el torrente circulatorio y precipitan depósitos de éster del colesterol en los macrófagos; una serie de reacciones transforman las proteínas glucosiladas en los llamados productos finales de glucosidación avanzada (AGE)²⁹⁻³².

En relación con el papel de la glucemia y la ECV, son interesantes los datos del estudio de Bjornholt et al.³³, que hicieron un seguimiento de 22 años de hombres sanos para valorar la posible relación entre los niveles de glucemia en ayunas y muerte en ECV después de las oportunas correcciones para los distintos factores de riesgo coronario. Los hombres estudiados (<60 años) se agruparon según cuartiles de glucemia en ayunas y se comprobó que los que tenían el más alto cuartil de glucemia (86-109 mg/dl) tuvieron la más alta y significativa mortalidad por ECV si se comparaba con los otros grupos de glucemias más bajas, y esto ha hecho pensar a algunos autores que la más alta prevalencia de aterosclerosis en los diabéticos comienza antes de que se desarrolle la diabetes clínica.

Se ha insistido en la necesidad de un diagnóstico precoz de la DM2 ante la posibilidad de prevenir las complicaciones diabéticas; por otra parte, sólo moderados aumentos de la glucosa, como puede suceder en la *intolerancia a la glucosa* (IG) (cuando la glucosa plasmática a las 2 h de una sobrecarga oral de gluco-

Tabla 2. Factores tradicionales de riesgo cardiovascular

- Mal control glucémico
- Dislipidemia
 - Colesterol total
 - LDL colesterol
 - HDL colesterol
 - Triglicéridos
- Hipertensión arterial
- Obesidad abdominal
- Resistencia insulínica
- Inactividad física
- Dieta hipercalórica
- Tabaquismo
- Historia personal / familiar de aterosclerosis
- Duración de la diabetes
- Microalbuminuria
- Factores hemostáticos
 - Alteración de la actividad fibrinolítica
 - Fibrinógeno; PAI-1; actividad tPA
 - FPA, TAT, factor VII de la coagulación
 - Anomalías de plaquetas, leucocitos y hematíes
 - Viscosidad plasmática

PAI-1 = inhibidor activador del plasminógeno 1; tPA = activador tisular del plasminógeno; FPA = Fibrinopéptido A; TAT = trombina - antitrombina.

sa [SOG] es >140 y <200 mg/dl), conduce a un aumento de riesgo para ECV³⁴. En el estudio Whitehall con un seguimiento de más de 7 años la mortalidad por EC era del doble en pacientes con IG⁴, y resultados parecidos se han referido en otros estudios, todos ellos con suficiente número de observaciones y con años de seguimiento que confirman la conexión entre IG y ECV^{5, 6, 35, 36}. Se ha comprobado que el riesgo de desarrollar estenosis carotídea por arteriosclerosis es el triple en sujetos con IG que en aquellos con SOG normal^{26, 37}.

Tabla 3. Nuevos factores de riesgo cardiovascular

- Aumento de la Lp (a)
- Aumento de IDL
- Aumento de LDL pequeñas y densas
- Lipoproteínas y albúminas glicadas y oxidadas
- Respuesta inmune a lipoproteínas modificadas
- Bajo nivel de paraoxonasa (PON) y ciertos genotipos PON
- Hiperhomocisteinemia
- Marcadores de inflamación (L leucocitos y proteína C reactiva)
- Algunas infecciones (*Chlamidia*, *Helicobacter pylori*)
- Enfermedad periodontal
- Marcadores de disfunción endotelial
- Calcificación de la media arterial
- El estado postprandial
- Síndrome depresivo
- Disfunción eréctil

En un estudio de nuestro grupo se comprobaba que el estricto control glucémico mantenía el grosor de la pared arterial en los diabéticos igual al de los no diabéticos, es decir, que se podría prevenir el aumento del riesgo para ECV, medido como grosor de la arteria carótida en los diabéticos; en nuestro estudio, la edad, la presión arterial sistólica y el HDL-colesterol eran los más relacionados con el engrosamiento de la pared arterial, actuando este último como factor protector³⁸.

En el momento del diagnóstico de la DM2 se ha encontrado una alta prevalencia de ECV en probable relación con una hiperglucemia leve o moderada que ha estado sin ser diagnosticada durante varios años, unido a la confluencia de una serie de factores de riesgo cardiovascular en este período prediabético.

Muchos estudios epidemiológicos han comprobado la importancia que tiene el valor de una glucemia elevada 2 horas después de la SOG (2 h PG). Para evitar lo complicado de una SOG la Asociación Americana de Diabetes (ADA) introdujo una nueva categoría de alteración, glucemia alterada en ayunas (GAA) (>110, <126 mg/dl), esto ha originado los llamados criterios ADA frente a los criterios OM, que siguen manteniendo el valor de la cifra de glucemia, 2 h PG.

Un aluvión de estudios con número suficiente de pacientes y años de observación han venido a demostrar que los pacientes con 2 h PG en rango de IG o de diabetes tienen un aumento de riesgo para desarrollar arteriosclerosis y, por lo tanto, ECV³⁹⁻⁴³.

En el estudio DECODE, en lo que se refiere a ECV y su conexión con GAA o 2 h PG se llega a la conclusión de que la cifra en ayunas no es un predictor independiente de mortalidad por ECV cuando en el análisis multivariado se incluye la GAA y la 2 h PG, siendo en este análisis sólo esta última cifra un predictor independiente de mortalidad por ECV^{44, 45}.

La conexión entre glucemias y eventos cardiovasculares ha sido objeto de valoración en un meta-análisis que incluye a más de 95.000 personas de 22 estudios y que confirma la asociación entre la glucemia 2 h PG y ECV⁴⁶. Cabe señalar también que en algún estudio se ha relacionado la GAA con la ECV^{47, 48}.

En definitiva, podríamos resumir que la mayoría de los estudios epidemiológicos permiten afirmar que, a pesar de que una glucemia en ayunas sea normal, un aumento de la glucemia 2 h PG va asociado con un mayor riesgo para arteriosclerosis y ECV.

Muchos paciente diabéticos tienen una glucemia en ayunas normal, sin embargo la Hb.A1c está elevada. La Hb.A1c es un indicador de control glucémico a largo plazo y viene a representar la media de glucemias precedentes 2-3 meses e incorpora glucemias preprandiales y postprandiales; existen insuficientes datos para saber con seguridad cual es la relativa contribución de la glucemia en ayunas y postprandial (GPP) a la Hb.A1c. La glucemia comienza a aumentar a los 10 minutos de haberse iniciado una comida, a los 60 minutos no debe ser >140 mg/dl y retorna a la normalidad en 2-3 h, aunque la absorción continúa 5-6 h. Se acepta que una glucemia a las 2 h de haberse iniciado las comidas es una valoración razonable de GPP⁴⁹. En la tabla 4 exponemos la correlación entre la Hb A1c y la media de los niveles de glucosa plasmática según datos del DCCT⁵⁰.

En los últimos años se ha planteado que si la GPP puede relacionarse como factor de riesgo con la ECV en consonancia con lo que sucede con la glucemia 2 h PG, es sugerente que las excursiones postprandiales de la glucemia podrían contribuir al estrés oxidativo, disfunción endotelial, formación de productos avanzados de la glicación y prolongación del intervalo QQT^{51, 52}.

Hay pocos estudios en que se haya analizado de forma específica el riesgo de ECV de la GPP; el más significativo probablemente es el de Hanefeld⁵³, que se

Tabla 4. Correlación HbA1C y valores medios de glucemia

A1C (%)	Glucemia media (mg/dl)
6	135
7	170
8	205
9	240
10	275
11	310
12	345

valoró con un seguimiento de más de 10 años la mortalidad por infarto de miocardio y en el análisis univariado la GPP 1 h postdesayuno iba asociada con más infartos de miocardio y muerte que la glucemia en ayunas y la frecuencia de estas complicaciones era proporcionalmente mayor en los casos que tenían GPP más elevada; GPP, pero no glucemia en ayunas, era un predictor independiente de mortalidad total en un análisis de regresión multivariado.

En la mayoría de los estudios de la literatura se ha tenido en cuenta el valor de la glucemia postsobrecarga más que el postprandial, aunque últimamente se insista cada vez más en valorar una glucemia 2 h postdesayuno o comida como un marcador más poderoso de riesgo de ECV que la hiperglucemia en ayunas.

Sievers⁵⁴ ha publicado el comportamiento de un grupo de indios Pima con DM2 en un seguimiento de más de 10 años, haciendo periódicamente glucemias 2 h PG que podrían ser representativos de una glucemia postprandial (?), después de ajustar para edad, sexo, duración de la DM e IMC era un factor de riesgo independiente para muerte por ECV.

En resumen, se precisan más estudios para confirmar la verdadera relación entre glucemia postprandial y ECV y también la comprobación del efecto de disminuir la GPP con fármacos sobre los diversos eventos cardiovasculares; estos beneficios a largo plazo no están todavía comprobados.

Dislipemia y riesgo cardiovascular en diabetes

Las alteraciones del metabolismo lipídico en la diabetes son comentadas ampliamente en otro capítulo de esta monografía, pero es inevitable tener que volver

Tabla 5. Alteraciones del endotelio vascular asociadas a la diabetes

- Niveles elevados del factor von Willebrand.
- Niveles plasmáticos, síntesis y expresión de endotelina-1 elevados.
- Disminución de la liberación de prostaciclina.
- Disminución de la liberación de factores relajantes derivados del endotelio y reducción de la respuesta al NO.
- Disminución de la actividad fibrinolítica.
- Aumento de la actividad procoagulante celular endotelial.
- Aumento de la trombomodulina superficial celular endotelial.
- Alteración de la degradación de la plasmina de la fibrina glicosilada.
- Aumento de los niveles de productos de glicosilación avanzada.
- Aumento de la producción de anión superóxido.
- Aumento de la permeabilidad vascular.
- Alteración de la reactividad vascular.

a citar el tema si queremos hacer una aproximación diagnóstica del riesgo de ECV en la diabetes. Las alteraciones que con más frecuencia nos encontramos en la RI y DM2 son el aumento de VLDL-triglicéridos, disminución de HDL colesterol, la presencia de partículas LDL pequeñas y densas aumentó de VLDO-apoB, la elevación de los ácidos grasos libres, el aumento de la lipemia postprandial; todo este perfil lipídico tiene un significativo e importante efecto aterógeno⁵⁵.

La hipertrigliceridemia puede preceder durante años a la aparición de la hiperglucemia en la DM2 y la hiperproducción hepática de VLDL se reduce paralelamente a la disminución de la hiperglucemia. La RI es el mecanismo primariamente responsable de la dislipemia en DM2, el aumento de ácidos grasos libres disminuye la captación de la glucosa por el músculo esquelético y aumenta el depósito intracelular de triglicéridos, por ejemplo, en el músculo y en los islotes pancreáticos, que empeora la RI, efecto lipotóxico de la RI que puede darse incluso en ausencia de IG⁵⁶.

Lamarche et al. han encontrado en su estudio prospectivo que niveles elevados de insulina plasmática, aumento de apoproteína B y la presencia de LDL pequeñas y densas pueden aportar más información sobre el riesgo de cardiopatía

isquémica que factores lipídicos más tradicionales como la hipertrigliceridemia, aumento de LDL-colesterol y disminución de HDL-colesterol⁵⁷.

En DM2 es frecuente la dislipidemia postprandial aun en pacientes que tienen triglicéridos normales en ayunas; la hipertrigliceridemia postprandial y las alteraciones aterógenas de la lipoproteínas que se asocian se consideran ahora como parte integrante del síndrome de RI. La asociación inversa que existe entre HDL-colesterol y triglicéridos dificulta conocer si éstos son un factor de riesgo independiente para la ECV aterosclerótica, pero en un meta-análisis que incluía a 57.000 pacientes se demuestra que la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente para ECV, también cuando se ajusta para HDL-colesterol⁵⁸.

Se han investigado los triglicéridos postprandiales y el engrosamiento de la carótida por ecografía en pacientes con DM2; en ayunas el colesterol total, LDL y triglicéridos iban asociados con el grosor carotídeo y en un análisis multivariado sólo LDL-colesterol en ayunas y triglicéridos y glucosa postprandiales iban asociados independientemente con aumento del grosor carotídeo, teniendo la hipertrigliceridemia postprandial la asociación más fuerte con dicho grosor; todos estos datos apoyarían que la aterosclerosis es un fenómeno postprandial⁵⁹.

Obesidad

La obesidad es un factor de riesgo importante en relación con el desarrollo de EC y DM2, aunque es conocido que no todos los obesos son diabéticos y viceversa; sin embargo, ambos trastornos comparten muchos factores patógenos y de riesgo y forman un dúo, para el que Zimmet ha propuesto el nombre de “diabesidad”, de patogenia multifactorial y poligénica, y que va acompañada por otros trastornos como dislipemia y HTA, en general tutelados por la RI y con frecuencia con otros componentes del síndrome metabólico⁶⁰.

Los datos epidemiológicos indican que existe un aumento de la prevalencia de obesidad en la mayoría de los países del mundo, con aumento de la mortalidad asociada en relación fundamentalmente con complicaciones cardiovasculares y metabólicas⁶¹.

La obesidad central o visceral forma parte del SM; el acúmulo de grasa peritoneal tiene las mayores implicaciones metabólicas, se relaciona con RI aumentando la incidencia de dislipemia, favoreciendo la hiperlipemia postprandial y el patrón de dislipemia aterógena⁶¹.

La grasa visceral se correlaciona bien con la circunferencia de la cintura y el riesgo de complicaciones metabólicas aumenta en los varones a partir de una circunferencia >94 cm, en las mujeres >80 cm, siendo el riesgo muy aumentado para valores >102 cm en los varones y >88 cm en las mujeres⁶².

El grupo de Després⁶³ intentando discriminar al máximo a individuos con alto riesgo para ECV llegaba a la conclusión de que tres factores de riesgo metabólico no tradicionales como la hiperapoB, hiperinsulinemia y partículas LDL densas y pequeñas pretendían mejorar los objetivos frente a factores de riesgo lipídico tradicionales, como son aumento de los triglicéridos y del LDL-colesterol y reducción del HDL-colesterol. Como los médicos generales no tienen acceso en la práctica clínica a estas determinaciones, proponen que la circunferencia de la cintura puede considerarse como una variable para la insulina y apoB y los triglicéridos en ayunas servirían para valorar la presencia de partículas LDL pequeñas y densas; los resultados obtenidos le hacen proponer que su “cintura hipertrigliceridémica” sería muy útil para detectar la presencia de esta nueva tríada metabólica de factores de riesgo.

En un estudio reciente se ha encontrado un alto riesgo de insuficiencia cardíaca en relación con sobrepeso y obesidad, sin que pudiera explicarse por otras asociaciones como HTA, EC, diabetes, lo cual enfatiza la necesidad de extremar las medidas profilácticas adecuadas para control del peso⁶⁴.

Hipertensión arterial

En el SM con frecuencia van asociadas HTA y DM2, que aceleran el proceso aterosclerótico. Ha sido muy discutido el papel que la RI puede tener en el desarrollo de la HTA aunque se conocen los efectos que la insulina puede realizar en experimentos agudos y otros efectos crónicos que de alguna manera pueden influir sobre la regulación de la presión arterial. Existen numerosos factores que pueden hacer variar las relaciones entre RI y HTA, por lo tanto permanece la controversia de que RI sea un contribuyente esencial en la patogenia de la RI, e incluso en algún estudio esta relación es seriamente cuestionada^{65, 66}.

Es importante resaltar que la HTA es un factor notable de riesgo vascular en DM2 y que en el estudio UKPDS el tratamiento precoz de mínimas elevaciones de la presión arterial iba asociado con una significativa reducción de riesgo cardiovascular en los diabéticos tipo 2 independientemente del control glucémico⁶⁷.

Alteraciones hemorreológicas

En la DM2 existe un estado de procoagulabilidad que añade un factor de riesgo importante para ECV; se produce hiperfibrinogenemia, aumento del factor VII, aumento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1); también está aumentado el factor von Willebrand derivado del endotelio. El PAI-1 se produce de forma significativa en la grasa abdominal y se correlaciona con los niveles de hiperinsulinemia que caracteriza al síndrome de RI y DM2 en sus comienzos. También se producen alteraciones en la morfología, estructura y función de las plaquetas, estando aumentada la agregación y adhesividad plaquetaria, además del efecto trófico que las plaquetas tienen sobre el endotelio y en diabéticos liberan gran cantidad de factores de crecimiento vascular que contribuyen a la migración y proliferación de las células musculares lisas^{68, 69}.

En definitiva, se producen toda una serie de cambios hemostáticos que se unen a alteraciones plaquetarias y a disfunción endotelial, factores coagulantes y aumento del potencial antifibrinolítico, que favorece la ECV⁷⁰.

Disfuncion endotelial

El endotelio participa en la regulación del flujo sanguíneo, agregación y adhesión plaquetaria y de leucocitos al interior de la pared vascular y en la proliferación de las células del músculo liso vascular. Entre los distintos agentes más activos liberados por el endotelio ha sido bien conocido el óxido nítrico (NO) implicado en la fisiopatología endotelial.

La endoteliopatía puede ir asociada al síndrome de RI como un fenómeno extrínseco producido por agentes como la hiperglucemia, dislipemia, HTA, estrés oxidativo y algún otro factor como el tabaco, pero también algunos pueden considerar la posibilidad de una endoteliopatía intrínseca por un mal funcionamiento vascular que precediera al desarrollo clínico de la RI, aunque no se puede descartar la existencia de un defecto inicial intrínseco sobre el que actuarían otros factores extrínsecos que con el tiempo originaran la pérdida progresiva de la función endotelial y la expresión clínica de disfunción vascular; en todo caso estos datos no están suficientemente comprobados⁷¹.

Dislipemia e hiperglucemia contribuyen a la disfunción vascular; ésta altera la producción de NO celular endotelial por activación de la PKC endotelial. Existe estrecha relación entre la inflamación y la arteriosclerosis y su conexión con la

disfunción endotelial que se caracteriza por la falta de respuesta vasodilatadora NO-dependiente que aparece precozmente en la aterosclerosis⁷².

Se ha reconocido el papel de la RI en el proceso inflamatorio y la inflamación crónica subclínica ha sido propuesta como parte del síndrome de RI, teniendo en cuenta que los reactantes de fase aguda con frecuencia están aumentados en la RI⁷³. En la tabla 5 se sintetizan las alteraciones del endotelio vascular asociadas a la diabetes.

Microalbuminuria

Es el dato clínico más precoz de nefropatía diabética y es un marcador de riesgo cardiovascular y de mortalidad precoz por ECV. Aunque varios factores de riesgo ECV se pueden encontrar en pacientes con microalbuminuria como HTA, aumento de triglicéridos y del fibrinógeno, y del PAI-1, parece que ésta es un factor de riesgo independiente para complicaciones cardiovasculares. También se ha sugerido que la microalbuminuria es un marcador de daño endotelial y vendría a ser una manifestación específica de una disfunción endotelial generalizada en la diabetes, y es a través de este mecanismo que se podría justificar la asociación entre la microalbuminuria y la enfermedad vascular aterosclerótica en la diabetes^{74, 75}.

Tabaco

Fumar cigarrillos es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de complicaciones macrovasculares en diabéticos y nodiabéticos. Diversos estudios han confirmado el riesgo que el tabaco supone para EC y muerte por EC en diabéticos^{5, 7}.

El tabaquismo se relaciona también con el desarrollo prematuro de múltiples complicaciones de la diabetes y en este sentido parece que la nefropatía es más frecuente en los pacientes con DM1 fumadores y que en los pacientes con DM2 el tabaco aumenta el riesgo de microalbuminuria. También se ha relacionado con el desarrollo y progresión de la neuropatía diabética, siendo menos definitiva la posible conexión con la retinopatía; algunos datos preliminares podrían asociar el tabaco con el desarrollo de DM2⁷⁶.

Fumar cigarrillos va asociado con disfunción endotelial, de la que ya hemos hablado previamente y que se caracteriza por una reducción de la producción

de NO; por otra parte, el estrés oxidativo es uno de los factores que originan disfunción endotelial inactivando el NO, este hecho es producido tanto por el tabaco como por la diabetes. También el control metabólico de los diabéticos que fuman es peor que en los no fumadores.

Inactividad física

La inactividad física es un factor de riesgo significativo de toda una serie de hechos que ocurren en el entorno de la DM2; hay suficientes hechos comprobados de la influencia decisiva que tiene el ejercicio físico en la prevención y desarrollo de la IG y DM2^{77,78}. El ejercicio físico tiene un efecto fundamental sobre la sensibilidad a la insulina, de tal forma que la mejora de forma significativa tanto en sujetos que tienen RI, como en normales.

La inactividad física conduce con mucha frecuencia a obesidad, factor de riesgo bien conocido y muy ligado a la diabetes; como contrapartida sabemos que el aumento de actividad física ayuda a reducir peso y particularmente colabora eficazmente en mantener el peso perdido con una dieta apropiada.

En conclusión, la actividad física es capaz de mejorar el control glucémico e intervenir sobre la prevención de la ECV, ya que tiene efectividad para reducir los triglicéridos e incluso se ha dicho que puede aumentar los niveles de HDL; también se ha insistido sobre todo últimamente en su efecto favorable sobre la HTA; aunque no está del todo aclarado, también parece que es capaz de mejorar la actividad fibrinolítica en pacientes con DM2.

Otros factores de riesgo cardiovascular en la diabetes

La DM2 y la IG son frecuentes en la población de más de 65 años de edad (10-20%) y su prevalencia aumenta teniendo en cuenta el incremento de la proporción de personas mayores en la población actual.

Los niveles de glucemia aumentan de forma progresiva con el paso de los años y la hiperglucemia que puede aparecer está en relación con una disminución de la sensibilidad insulínica; esta RI se desarrolla sobre todo a nivel del músculo esquelético pero también puede verse afectado por la secreción insulínica, anomalías cuantitativas y cualitativas. No existe evidencia de que la intolerancia a la glucosa que aparece con la edad se deba al efecto de las hormonas de contrarregulación. Es posible que en la anomalía del metabolismo de la glucosa en

Tabla 6. Factores de riesgo de diabetes

- Obesidad ($\geq 120\%$ del peso corporal deseable) / IMC ≥ 25 (kg./m²)
- Inactividad física habitual
- Familiares de 1^{er} grado con diabetes
- Miembros de grupos étnicos con alto riesgo
- Mujeres con historia de fetos macrosómicos o diabetes gestacional
- Mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos
- Hipertensión arterial ($\geq 140/90$)
- HDL-C ≤ 35 mg/dl y/o triglicéridos ≥ 250 mg/dl.
- Intolerancia a la glucosa o glucemia en ayunas alterada previamente
- Condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina (acantosis nigricans)
- Historia de enfermedad vascular

estos casos intervengan otros factores que se relacionan con la edad. El riesgo de ECV está aumentado con la edad, aunque la hiperglucemia puede aumentar el riesgo de cardiopatía isquémica y de accidente vascular cerebral. También es significativo señalar que en las personas mayores la ECV puede presentarse con sintomatología atípica, por ejemplo, infarto de miocardio indoloro o isquemia de las extremidades inferiores sin claudicación.

Otro factor a considerar es el relacionado con hábitos dietéticos inadecuados, con hiperconsumo calórico y alto aporte de grasas saturadas que conlleva alteraciones metabólicas significativas y con frecuencia obesidad con las complicaciones que le son inherentes.

Tiene también significación la historia personal y familiar de aterosclerosis; es importante conocer si ha habido antecedentes de ECV o muerte repentina en familiares de primer grado (hombres antes de los 55 años o mujeres antes de los 65 años), pero también sería recomendable tener en cuenta la existencia de posibles factores de riesgo en familiares de segundo grado.

Es de interés poder identificar precozmente a los sujetos con factores de riesgo para desarrollar diabetes, teniendo en cuenta que la aparición de hiperglucemia aumenta el riesgo de ECV y, por lo tanto, prevenir la aparición de DM2 o SM (prevención primaria) debería ser un objetivo primordial. En la tabla 6 se

Tabla 7. Objetivos del control glucémico

	Riesgo bajo	Riesgo arterial	Riesgo microvascular
Hb A1c (%)	≤ 6,5	> 6,5	> 7,5
Glucemia (mg/dl)			
ayunas	< 110	≥ 110	> 125
postprandial	< 135	≥ 135	> 160

resumen los posibles factores de riesgo para el desarrollo de diabetes según la ADA⁷⁹; la presencia de estas anomalías precoces podría también justificar la mayor prevalencia de EC en pacientes con IG.

Como recomendaciones finales, es preciso insistir en identificar y evaluar los distintos factores de riesgo cardiovascular en pacientes con DM2; en este sentido valorar los que podríamos llamar factores de riesgo mayores como serían fumar cigarrillos (tiempo e intensidad), tensión arterial (historia y factores asociados), metabolismo lipídico y lipoproteínas con valoración del colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos; comprobación de la microalbuminuria y valoración de la situación glucémica, comprobando glucemia en ayunas y postprandial y HbA1c.

Según datos del Consenso Europeo⁸⁰, se puede establecer una correlación entre complicaciones micro-macrovasculares y glucemia (ayunas-postprandial) y HbA1c (tabla 7).

A estos objetivos sobre el *status* glucémico debe añadirse que la presión arterial debería ser <130/80 mmHg y el LDL-colesterol <100 mg/dl, los triglicéridos <150 mg/dl y HDL-colesterol >40 mg/dl (hombres) y >50 mg/dl (mujeres).

Además de los factores de riesgo mayores deben analizarse los factores de riesgo predisponentes, como el peso corporal, el índice de masa corporal (IMC) y el diámetro de la cintura. EL IMC debe ser <25 y la circunferencia de la cintura <94 cm (hombres) y <80 cm (mujeres).

Debe valorarse además todo lo referente a la actividad física y la historia familiar de ECV según hemos comentado, para completar el grupo de los factores de riesgo predisponentes.

Insistir en la necesidad de un diagnóstico precoz de la enfermedad macrovascular con sus localizaciones, EC o miocardiopatía, enfermedad vasculocerebral

y vascular periférica. Establecer también factores de riesgo equivalentes a EC como el aneurisma aórtico-abdominal, aterosclerosis carotídea.

El grupo de Framingham⁸¹ establece un sistema de puntuaciones para valorar riesgo absoluto y relativo. Se establece una puntuación distinta para hombres y mujeres, y se calculan los puntos para cada uno de los factores de riesgo mayores, la edad, colesterol total y HDL, tensión arterial sistólica y el consumo de cigarrillos; respecto a la presión arterial también se puntúa el tratamiento antihipertensivo; la puntuación del riesgo total es la suma de los puntos obtenidos para cada factor de riesgo y del total de puntos se valora el posible riesgo a 10 años para EC e infarto de miocardio. Aunque ciertos factores de riesgo como obesidad, historia familiar, inactividad física, LDL-colesterol, triglicéridos no han sido utilizados en esta valoración, no quiere decir que debamos desechar estos factores a la hora de establecer unos objetivos de intervención.

Como conclusión, deberíamos insistir en la necesidad de identificación de los factores de riesgo cardiovascular; el siguiente punto sería la interpretación global de estos factores de riesgo incluso para plantear desde ese momento las posibilidades de prevención futura y, por último, la identificación de la ECV ya localizada para intervención.

Bibliografía

1. Grundy SM, Benjamin IJ, Chait A et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals, from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-1146.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood glucose pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317: 703-713.
3. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease: The Framingham Study. *JAMA* 1977; 241: 2035-2038.
4. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G et al. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall Study. *BMJ* 1983; 287: 867-870.
5. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F et al. Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32: 300-304.
6. Pyörälä K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979; 2: 131-141.

7. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. The multiple risk factor intervention trial research group: Diabetes other risk factors, and 12yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1999; 16: 434-444.
8. Sytkowski PA, Kannel WB, D'Agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1635-1641.
9. Rosamond WD, Chambless LL, Folsom AR et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998; 339: 861-667.
10. Ken Gu, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998; 21: 1138-1145.
11. Ken Gu, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in U.S. adults. *JAMA* 1999; 281: 1291-1297.
12. Kuller LH, Velentgas P, Barzilay J et al. Diabetes Mellitus. Subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 823-829.
13. Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease-integrating risk assessment with intervention. *Circulation* 1999; 100: 988-998.
14. Jenkins A, Lyons T. Preventing vascular disease in Diabetes. *Practical Diabetology* 2000; 19: 19-34.
15. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. *Diabetes Care* 1997; 21(2): 310-314.
16. Consenso del Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Diabetes: La resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2002 (en prensa).
17. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation, 1999.
18. Balkau B, Charles M. Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabet Med* 1999; 16: 142-223.
19. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). The Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabet Med* 2002; (en prensa).
20. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. Findings From the Thrid National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
21. Gabriel R, Serrano-Ríos M, Pladevall M et al. Relationships between visceral adiposity, body size and fat distribution indexes with fasting insulin levels in the Spanish general population. *Can J Cardiol* 1997; 13(Suppl B): 280B.
22. De Courten M, Zimmet P, Hodge A et al. Hyperleptinemia: the missing link in the Metabolic Syndrome?. *Diabet Med* 1997; 14: 200-208.
23. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.

24. Egan BM, Greene EL, Goodfriend TL. Insulin Resistance and Cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2001; 14: 116S-125S.
25. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Eng J Med* 1989; 320: 702-706.
26. Bonora E, Kiechl S, Oberhollenzer F et al. Impaired glucose tolerance, Type II diabetes mellitus and carotid arteriosclerosis. Prospective results from the Bruneck Study. *Diabetología* 2000; 43: 156-164.
27. Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM et al. Insulin and risk of cardiovascular disease; a meta-analysis. *Circulation* 1998; 97(10): 996-1001.
28. Haller H. Postprandial glucose and vascular disease. *Diabet Med* 1997; 14(suppl 3): 50-56.
29. Mc Millen DE. Development of vascular complications in diabetes. *Vasc Med* 1997; 2: 132-142.
30. Bucala R, Makita Z, Koschinsky T et al. Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 6434-6438.
31. Yan SD, Schmidt AM, Anderson J: Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem* 1994; 269: 989-997.
32. Lopes-Virella MF, Klein RI, Lyons TJ et al. Glycosylation of LDL enhances CE synthesis in human monocyte derived macrophages. *Diabetes* 1998; 37: 550-557.
33. Bjornholt JV, Erikssen G, Aaser E et al. Fasting blood glucose: An underestimated risk factor for cardiovascular death. Results from a 22-year follow-up of healthy nondiabetic men. *Diabetes Care* 1999; 22: 45-49.
34. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263: 2934.
35. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-924.
36. Barzilay JI, Spiekerman CF, Wahl PW et al. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of the American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet* 1999; 354: 622-625.
37. Beks PHJ, Mackaay AJC, De Vries H et al. Carotid artery stenosis is related to blood glucose level in an elderly Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetología* 1997; 40: 290-298.
38. Castro E, Granizo JJ, Arribas A, Herrera Pombo JL. Valoración del engrosamiento de la pared carotídea por ecografía modo B: Estudio en diabéticos tipo 1 y 2 y controles no-diabéticos. 2002 (en revisión para su publicación).
39. Rodríguez BL, Lau N, Burchfield CM et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality. The Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 1999; 22: 1262-1265.
40. Lowe LP, Liu K, Greenland P et al. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 163-169.

41. Barrett Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1236-1239.
42. Balkau B, Bertrais S, Ducimetieri P, Eschwege E. Is there a glycemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care* 1999; 22: 696-699.
43. Shaw JE, Hodge AM, De Courten M et al. Isolated post-challenge hyperglycemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999; 42: 1050-1054.
44. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-621.
45. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-h diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397-404.
46. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-240.
47. De Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999; 42: 926-931.
48. Folsom AR, Szklo M, Stevens J et al. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 935-942.
49. American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. Consensus Statement. *Diabetes Care* 2001; 24: 775-778.
50. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 275-278.
51. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type II diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia* 2001; 44: 2107-2114.
52. Heine RJ, Decker JM. Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia* 2002; 45: 461-475.
53. Hanefeld M, Fischer S, Julius U et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577-1583.
54. Sievers ML, Bennett P, Nelson RG. Effect of glycemia on mortality in Pima Indians with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 896-902.
55. Carmena R. Dislipemia diabética. En: Carmena R, Ordovás JM, editores. Hiperlipemias: Clínica y tratamiento. Barcelona: Ediciones Doyma S.A. 1999; 139-153.
56. Steiner G, Vranic M. Hyperinsulinemia and hypertriglyceridemia, a vicious cycle with atherogenic potential. *Int J Obesity* 1982; 6(suppl 1): 117-124.

57. Lamarche B, Tchernof, Mauriege P et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279: 1955-1961.
58. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-219.
59. Teno S, Uto Y, Nagashima H et al. Association of postprandial hypertriglyceridemia and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1401-1406.
60. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-787.
61. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-643.
62. NIH. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. Bethesda, Junio 1999.
63. Lemieux I, Pascot A, Covillard C, Lamarche, B, Tchernof B, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia, hyperapoB, small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000; 102: 179-184.
64. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D et al. Obesity and risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 305-313.
65. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990; 39: 167-174.
66. Lebovitz HE. Insulin Resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocr Diab* 2001; Suppl 2: S135-S148.
67. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *UKPDS* 39. *BMJ* 1998; 317: 713-720.
68. Gray RP, Yudkin GS, Patterson DL. Plasminogen activator inhibitor: a risk factor for myocardial infarction in diabetic patients. *Br Heart J* 1993; 69: 228-232.
69. Tschoepe D, Roesen P, Kaufmann L et al. Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1990; 90: 166-170.
70. Yudkin JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. *Diabetes Care* 1999; 22(suppl3): C25-C30.
71. Tooke J. Association between insulin resistance and endotheliopathy. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 1999; 1(suppl 1): S17-S22.
72. López-Farré F, González-Fernández, Garcés C, Casado S. Inflamación y arteriosclerosis ¿causa o consecuencia de la disfunción endotelial?. *Arteriosclerosis* 1999; 11: 263-268.
73. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome; the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-47.
74. Stehouwer CD, Nanta JJ, Zeldeurust GC, Hackeng WH, Donker AJ, Den Ottolander GJ. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992; 340: 319-323.

75. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-426.
76. Haire-Josn D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1887-1898.
77. Pan XR, Li GW, Hu YH et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance the Da Qing IGT and Diabetes study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-544.
78. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
79. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (suppl 1): S33-S50.
80. Guidelines for diabetes care. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group, 1999.
81. Grundy SM (AHA Task Force in risk reduction). Primary Prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham. *Circulation* 1998; 97: 1876-1887.

Estrategias no farmacológicas de prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico

J. Cabezas-Cerrato

*Catedrático de Medicina (Departamento de Medicina) y
Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición del
Hospital Clínico Universitario de Santiago. USC y SERGAS.*

8



a diabetes mellitus tipo 2 constituye uno de los más *importantes* problemas sanitarios en todo el mundo, y aún lo será más conforme avance el siglo, debido a su creciente *prevalencia* (España, con más de millón y medio de diabéticos hoy, se estima que pueda tener 2,5 millones en 2010 y más de 3,5 en 2025, de los cuales más del 95% pertenecerán al tipo 2), la elevada *mortalidad cardiovascular* que la acompaña (2,5-3,5 veces superior a la de la población no diabética), las *dificultades* que el médico encuentra *para alcanzar los objetivos terapéuticos aconsejados por la evidencia científica* (tabla 1). El Estudio CODE-2¹ lo pone claramente de manifiesto. Fueron revisados en él 7,000 pacientes europeos de 7 países (Alemania, Bélgica, España, Francia, Holanda, Italia, Reino Unido y Suecia) en cuanto al cumplimiento de los objetivos terapéuticos de la EASD de 1999 para los factores de riesgo cardiovascular siguientes: HbA1C, CT, LDL-C, TG y PAS. Solamente se alcanzaron los objetivos previstos en el 31%, 21%, 47% y 44%, respectivamente. Algo semejante se observó en la serie del Hospital General de Massachusetts², en especial en lo referente a las PAS y dislipemia (muy posiblemente la "polifarmacia" necesaria para alcanzarlos, junto a hábitos no saludables que cristalizaron en el diabético tipo 2 a lo largo de décadas, puedan ser las principales causas). Otro factor que hace de la DM tan importante problema son los extraordinarios *costes sanitarios* que las complicaciones cardiovasculares de la misma conllevan (en el mismo estudio CODE 2, se estimó que el coste sanitario global de la DM en los 8 países citados fue de 29 billones -miles de millones de euros de 1999-; destaca el extraordinario incremento que suponen las complicaciones: incremento x 2 las macrovasculares, y x 3,5 cuando coinciden en el mismo paciente las complicaciones macrovasculares y microvasculares. En este caso los costes de hospitalización llegaron a incrementarse en un 450%). No hay duda, pues, de que los diferentes sistemas sanitarios de

Tabla 1. Objetivos terapéuticos para algunos FR-cardiovascular en la DM

DIANA	ADA	IDF/EASD	ACE	NCEP	AHA
HbA1c %	< 6,5	< 6,5	< 6,5		< 6,5
GB/G preprandial	80/120 mg/dl	< 100 mg/dl	< 110 mg/dl	< 110 mg/dl	
2Hrs postprandial	< 140 mg/dl	< 135 mg/dl	< 140 mg/dl		
PAS mmHg	< 130/<80	< 140/<85	< 130/<80		< 130/<80
LDL-C mg/dl	< 100	CT < 200 mg/dl	< 100	< 100	< 100
TG mg/dl	< 150		< 150	< 150	< 150
HDL-C mg/dl	> 40		> 40	> 40H >50M	> 40H > 50M
Albuminuria	< 20 µg/mg	< 20 µg/mg	< 20 µg/mg		
IMC, kg/m². Si	< 25	< 25	< 25	< 25	< 25
SP/OB	Perder 5-7% peso	Perder 5-10% peso	Perder 5-7% peso		Perder 5-7% peso
Tabaco	Cese	Cese	Cese	Cese	Cese
Alcohol	RIM	RIM	RIM	RIM	RIM
Actividad física	≥ 30 min, EM/3d/semana		≥ 30 min, EM/3d/semana		≥ 30 min, EM/3d/semana

ADA: American Diabetes Association¹⁰.

IDF/EASD: International Diabetes Federation/European Association for the Study of Diabetes¹¹.

ACE: American College of Endocrinology¹².

NCEP: The National Cholesterol Education Program⁷.

AHA: American Heart Association¹³.

SP/OB: Sobre peso/Obesidad.

RIM: Reducción a ingesta moderada (H: 2 Unidades/día; M: 1 Unidad/día).

EM: Ejercicio físico moderado o superior.

todo el mundo, y la sociedad toda, se hallan enfrentados a un muy grave y creciente problema.

Su elevada mortalidad cardiovascular

El conjunto de los estudios al respecto estiman que la morbilidad cardiovascular es 2,3-3,5 veces superior en los diabéticos³ que en la población gene-

ral, pese a las divergencias estadísticas, las claras diferencias regionales y las importantes diferencias entre ambos tipos principales de diabetes^{4,5} (superiores en la diabetes tipo 2). Los resultados del ya clásico estudio de Haffner⁶ tuvieron una resonancia tal, que en el 3^{er} informe del NCEP⁷ se considera sin ambages la diabetes tipo 2 como un equivalente de riesgo de eventos cardiovasculares al mismo nivel de la aterosclerosis carotídea asintomática, el aneurisma aórtico, la enfermedad vascular periférica y la propia cardiopatía isquémica establecida; *equiparando los criterios y modos de prevención cardiovascular aconsejados en la diabetes sin enfermedad cardiovascular establecida a la prevención secundaria*.

Probablemente esta asunción sea exagerada, y el estudio escocés⁸, que ha reproducido el ya aludido de Haffner, concluye que la DM tipo 2 es un factor de riesgo importante de morbi-mortalidad cardiovascular, pero que se sitúa siempre por debajo de la cardiopatía isquémica establecida (fig. 1).

Sea como fuere, no debe olvidarse que el estudio MRFIT⁹ reveló hace 10 años que *la diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo cardiovascular independiente y mayor, que amplifica considerablemente la potencia de otros factores de riesgo*; haciendo emerger así la idea de que *la mejor forma de prevención de la enfermedad cardiovascular sería la de prevenir el desarrollo de la diabetes misma*.

El síndrome metabólico (cualquiera que sea el criterio diagnóstico utilizado) es, en última instancia, una concurrencia de factores de riesgo, integrados por un “componente principal” (SB/OB, RI/HiINS, GBA-ITG, ↑TG-VLDL, ↓HDL-C, ↑LDL “pequeñas y densas”), y por la HTA ocupando una posición más periférica. El conjunto (aunque con una potencia individual variable) tiene un gran valor predictivo del desarrollo de DM tipo 2¹⁰ y de enfermedad cardiovascular aterosclerótica¹¹. No debe sorprender, por ello, que la DM y SM compartan estrategias comunes no farmacológicas de prevención.

Prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2/S. metabólico

Dada la elevada mortalidad de la enfermedad cardiovascular, la también elevada tasa de discapacidad que sigue a un evento cardiovascular no fatal, y los elevados costes directos e indirectos que conllevan, unido a la ausencia de tratamientos curativos o reparadores eficaces, la prevención, si es que ésta es posible, es preceptiva. Y puesto que la propia DM tipo 2 es un factor de riesgo cardiovascular independiente y mayor, que amplifica el efecto de otros facto-

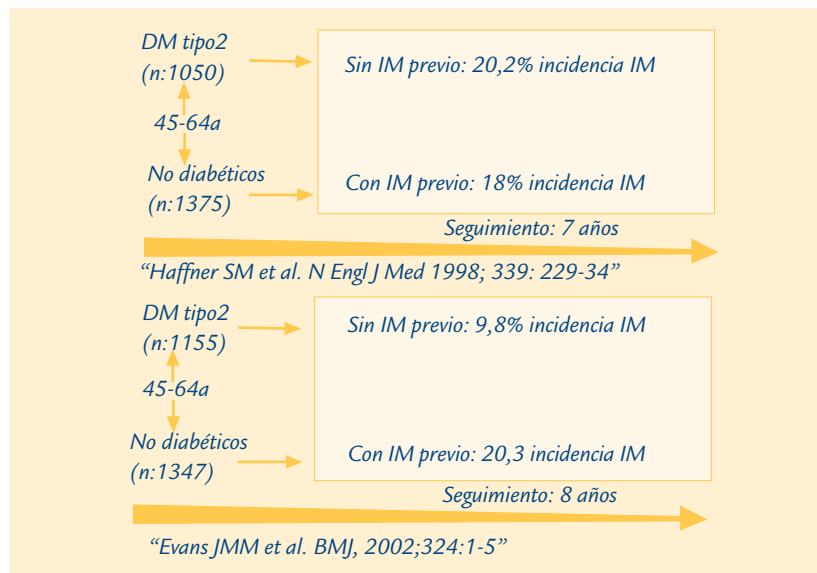


Figura 1. Haffner (parte superior de la figura) había puesto de manifiesto que la probabilidad que tenía un diabético tipo 2 para desarrollar un IM en los 7 años que duró el seguimiento, igualaba a la probabilidad que tenía un sujeto sin diabetes que hubiera padecido un IM para desarrollar un segundo infarto en el mismo período de tiempo (20% vs 18%). Y si el diabético hubiera ya padecido el primer IM, la probabilidad de un segundo se elevaba al 45%. En la réplica del estudio que hace Evans, se observa cómo, aunque la probabilidad que tiene el diabético tipo 2 de desarrollar un IM es elevada, ésta es, sin embargo, significativamente inferior a la del sujeto sin diabetes que hubiera padecido un IM, para desarrollar un segundo.

res de riesgo, y que presupone una pesada carga sanitaria y social, parece evidente que la mejor prevención de la patología macrovascular en la DM tipo 2 es la prevención de la diabetes.

Se tiene evidencia de primer grado de que años antes de que la diabetes comience, es decir, en aquellos individuos con glucemia basal alterada (GBA) - ≥ 110 -<126 mg/dl - y/o con intolerancia a la glucosa (ITG) - glucemia 2 horas post-SOG ≥ 140 -<200 mg/dl -, la morbi/mortalidad cardiovascular se encuentra ya claramente elevada¹²⁻¹⁵ debido a la concurrencia con otros factores de riesgo (tabla 2), lleguen a integrar o no integrar el cuadro completo

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular clásicos y nuevos

- | | |
|---|--|
| • Diabetes mellitus | • Hi-Homocisteinemia |
| • GBA/ITG | • RI/HiINS |
| • SP/OB | • Hipercoagulabilidad/hipofibrinólisis |
| • Reducida actividad física | • "Carga infecciosa" |
| • Elevación CT, LDL-C, LDL pequeñas, TG-VLDL. | • Marcadores de inflamación (PCR) |
| • HDL-C bajas | • Lp(a) elevada |
| • HTA | • HiUricemia |
| • HVI | • Estrés oxidativo |
| • Edad | • NACV |
| • Tabaco | |

-
- HVI: Hipertrofia ventricular izquierda. NACV: Neuropatía autonómica cardiovascular.
 - Los FR de la columna de la izquierda tienen "nivel de evidencia 1", aunque la importancia relativa de cada uno de ellos es variable.
 - Los de la columna de la derecha tienen "nivel de evidencia < 1", y su importancia relativa está por evaluar.
-

del SM. Y, una vez que la DM tipo 2 se constituyó, el riesgo cardiovascular crece conforme progresa el grado de alteración metabólica estimada de forma creciente según sea el tipo de tratamiento necesario para su control: dieta-ADO-insulina¹⁶.

Hoy se dispone de evidencias de primer nivel de que la prevención de la DM tipo 2 es posible, actuando sobre individuos con ITG^{12, 13}. Un reciente meta-análisis¹⁷ muestra, con el mismo nivel de evidencia, que en la DM tipo 2 el tratamiento precoz e intensivo de al menos 3 factores de riesgo cardiovascular (hiperglucemia, dislipemia y HTA) hasta alcanzar los objetivos aconsejados ya citados reduce significativamente la morbi/mortalidad cardiovascular.

Debido a la más débil influencia que los criterios de control metabólico más conservadores (HbA1c entorno al 7%) tienen sobre la enfermedad macrovascular y sus consecuencias mayores, que sobre la microvascular¹⁸, para una máxi-

Tabla 3. Relación de los más importantes estudios de prevención no farmacológicos del desarrollo de diabetes

Estudio	Seguimiento/años	Prevención %
Da Quing (Est. Vida)	6	42
Finés (Est. Vida)	3,2	58
DPP (Est. Vida)	2,8	58 (> 60 años, 71)
Look AHEAD	12	?

ma efectividad en ambos territorios (microvascular y macrovascular), es exigible una mantenida HbA1c < 6%. En el citado meta-análisis¹⁷, los diferentes ensayos clínicos que abordaban el aspecto del *control glucémico* y la patología macrovascular (UGDP, VACSDM, KUMAMOTO, DIGAMI, UKPDS-33) mostraron un efecto marginalmente significativo de éste sobre los eventos cardiovasculares, muy por debajo del control de los otros dos.

El UKPDS 35¹⁸ había mostrado que por cada un 1% de descenso en la HbA1C se producía un descenso del 14% en la aparición de IM, un 12% en la incidencia de ACV, y un 14% de reducción en todas las causas de mortalidad general. El resultado de este meta-análisis, en cambio, no ha mostrado reducción en la incidencia de ACV ni en la mortalidad general.

Y en la misma línea, el estudio EPIC-Norfolk¹⁹ parece indicar que el "umbral glucémico" para la ECV se sitúa en una HbA1C < 5%.

Prevención del desarrollo de diabetes

Tres importantes ensayos clínicos (EC), han tratado de dar respuesta a la cuestión de *si puede la DM ser prevenida o retrasada su aparición* (tabla 3). Todos ellos concuerdan en que *la prevención de este tipo de diabetes, o el retraso en su aparición, es posible*.

En el estudio de las enfermeras²⁰, 84.941 de ellas exentas de patología vascular, de diabetes o cáncer en el momento de iniciarse el estudio, que fueron seguidas desde 1980 a 1996, recogiendo periódicamente información sobre las características de la dieta y otros datos sobre el "estilo de vida" (actividad física, tabaco y consumo de alcohol), pudo detectarse un "grupo de bajo riesgo"

definido sobre las 5 variables siguientes: IMC < 25, dieta con una "carga glucémica reducida", rica en fibra de cereal y en ácidos grasos poliinsaturados, reducida en ácidos grasos saturados y *trans*; con actividad física moderada o superior durante al menos media hora al día; bebedoras de al menos una "unidad de alcohol diaria", y no fumadoras. Esta pequeña proporción de mujeres (el 3,4% del total) presentó un RR para la diabetes muy bajo (0,09 -IC del 95%: 0.05-0.17-). El estudio sugería firmemente que *la mayoría de los casos de DM tipo 2 podrían prevenirse con un estilo de vida más saludable*.

Así, el Estudio Da Quing²¹ había demostrado, en la población china de Da Quing, que la dieta y el ejercicio físico reducían significativamente (42%) la incidencia de DM tipo 2 en sujetos portadores de ITG, durante un seguimiento de 6 años. Y en el Estudio Finlandés²², el grupo de sujetos sometidos a un programa de recomendaciones dietéticas y ejercicio físico moderado, el 5.3% desarrollaron diabetes frente al 11,6% del grupo control, en 6 años.

Ante tales evidencias, y otras que se habían ido conociendo desde algún tiempo antes, el NIH y CDC (EE.UU.) patrocinaron la puesta en marcha del *Diabetes Prevention Program* (DPP). En él participaron 3.819 voluntarios de ambos sexos y 25-85 años, portadores de ITG y SP/OB, que fueron randomizados en 4 ramas: una con *dieta saludable* (con reducción de la ingesta grasa al 25% de las calorías totales) y *ejercicio físico moderado*, otra con *metformina* (850 mg/2 veces/día), y otra con *troglitazona* (al producirse un caso de hepatonecrosis aguda y muerte pese al trasplante hepático, esta rama fue clausurada) y un grupo control. Los resultados²³ nos indican que en el grupo de dieta saludable, con sólo una *pérdida ponderal del 7%*, se consiguió una reducción del 58% (que alcanzó el 71% en sujetos de edad > 60 años) en la incidencia de diabetes, con relación al grupo control.

Por lo tanto, no parece haber dudas de que los cambios en el *estilo de vida* (dieta y actividad física), en su sentido más saludable, son efectivos en la prevención de la DM tipo 2. Con otros estudios en curso, se intenta saber si la reducción ponderal mantenida durante una docena de años (*Look AHEAD*) mantendrá también durante ese período la prevención de la diabetes tipo 2. Y, aunque no fuera así, piénsese que, sólo en EE.UU., 10 millones de individuos de 40-74 años serían susceptibles de intervención. Y, puesto que de ellos aproximadamente el 11% podrían desarrollar DM tipo 2 cada año, repárese en lo que supondría en términos de salud reducir esa cifra a más de la mitad²⁴, con un modesto incremento en los costos en relación con el grupo control²⁵.

Tabla 4. Tipos de carbohidratos

1. Carbohidratos simples (azúcares):

- a) Monosacáridos: fructosa y glucosa
- b) Disacáridos:
 - Sucrosa (glucosa + fructosa): azúcar de caña y remolacha; miel
 - Lactosa (glucosa + galactosa): leche y derivados
 - Maltosa (glucosa + glucosa): malta

2. Carbohidratos complejos:

- a) Almidones: cereales, legumbres, patatas

Ambos tipos pueden ser naturales o añadidos (en este último caso, habitualmente los monosacáridos)

“Estilo de vida saludable” y prevención de la enfermedad cardiovascular en la DM tipo 2/SM

Visto su potencial para impedir, o al menos retrasar, el desarrollo de DM tipo 2, veamos con algo más de detalle en qué consiste este estilo de vida (en lo que a la dieta y actividad física se refiere) y la relación con la enfermedad cardiovascular.

Dieta saludable

La "buena prensa" que los carbohidratos tienen y la "mala prensa" que acompaña a las grasas, no tienen soporte científico²⁶. Lo más importante es el tipo de carbohidratos y el de grasas. Los diferentes tipos de carbohidratos pueden ser clasificados, siguiendo a Howard²⁷, como se indica en la tabla 4.

Desde que Yudkin et al²⁸ comunicaran la existencia de una asociación estadística entre la mayor ingesta de azúcares y la cardiopatía isquémica, se han ido publicando una serie de trabajos confirmativos unos, y contrapuestos otros. Sin embargo, está muy extendida la idea de que los alimentos ricos en carbohidratos simples, o complejos altamente procesados (o sin necesidad de ello, como el almidón de la patata), poseen una elevada "carga glucémica" (esto es, son capaces de inducir grandes excursiones glucémicas cuando son ingeridos), dificultan el control metabólico del diabético y, a largo plazo, promueven el

sobrepeso o dificultan el adelgazamiento por su elevada densidad calórica, y, en cantidades elevadas (cuando aportan $\geq 20\%$ de la energía total) elevan los triglicéridos plasmáticos por un doble mecanismo: incrementando su producción hepática y entorpeciendo su aclaramiento^{29,30}. En el Estudio CARDIA³¹, además, se mostró una asociación inversa y consistente entre la ingesta de azúcar y el HDL-C.

Adicionalmente, en el cocinado de los mismos se forman AGES, cuyo aclaramiento plasmático está muy reducido en la diabetes. Es posible resumir, por lo tanto, que *aunque no existen ensayos clínicos de nivel 1 que vinculen la ingesta de carbohidratos simples (o complejos refinados) y la cardiopatía isquémica, los datos existentes aconsejan su restricción en la diabetes, en el síndrome metabólico*, y, aunque con menos urgencia, también en la población general.

Por el contrario, los *carbohidratos complejos* (con la excepción del almidón de la patata, cuya ingesta sólo debiera ser ocasional, salvo que el diabético se mantenga delgado y activo), como el contenido en el pan integral (de trigo, centeno, maíz o cebada), el del arroz entero y las pastas (las procedentes de cereales integrales) *no debieran faltar nunca en la dieta diaria del diabético*. Ni tampoco *los vegetales de hoja verde, ni el tomate* (por su riqueza en licopeno), *ni la fruta*. Todos ellos poseen un alto potencial antioxidante. Y, aunque el "peso de la prueba" sobre la protección cardiovascular de los suplementos con vitaminas E, y C, y las dietas ricas en β -carotenos (como antioxidantes) caen en el lado de lo negativo (tabla 5), Steimberg³² subraya que la "hipótesis oxidativa" aún espera el antioxidante apropiado, que a la dosis apropiada, en el tipo de paciente apropiado y administrado durante el tiempo debido, para definitivamente ser aprobada o rechazada. Para Steimberg, la decisión tomada, en 1991, por el *National Heart, Lung and Blood Institute* de dar luz verde a los ensayos clínicos con antioxidantes fue prematura, como prematura sería la decisión de abandonar por falsa (o al menos por irrelevante) la mencionada hipótesis.

En cuanto al contenido de grasa de la dieta (tabla 6), una revisión reciente de 27 estudios³³ con un total de 30.902 sujetos de observación/año, realizada con la finalidad de analizar los efectos de la reducción de la grasa total en la dieta sobre la mortalidad total y sobre la morbi-mortalidad cardiovascular, dio como resultado un efecto marginal sobre la mortalidad general, y una reducción modesta en los eventos cardiovasculares (ésta solamente en aquellos estudios que se prolongaron al menos durante 2 años). Lo más importante, por lo tanto, también en la grasa, es su tipo^{26, 34, 35}.

Tabla 5. Efecto de los suplementos de vitaminas antioxidantes sobre la morbi-mortalidad cardiovascular

Algunas evidencias: el caso de los antioxidantes

Antioxidante	Morbi-mortalidad	
	CV	Ca
β -Caroteno + Vit E	NE	—
β -Caroteno	—	—
Vit E (CHAOS) (ECP)	+	NE
β -Caroteno+Vit A	—	—
Vit E + ω -3	—	NE
Antioxidantes (SPACE)	+	NE
Vit E (SECURE)	—	NE
Sinvastatina + Vit E y C	—	NE

+: Prevención. —: Sin efecto, NE: No estudiado.

N England J. Med 1994; 330: 1029-1935; N Engl J Med 1996; 334: 145-149; Lancet 1996; 347: 781-785; N Engl J. Med 1996; 334; 1150-1155; Lancet 1999; 354: 447-455; Lancet 2000; 356: 1213-1218; Circulation 2001; 103:919-925; N Engl J. Med 2001; 345:1583-1592.

Tabla 6. Clasificación de los ácidos grasos

Prevención no farmacológica: tipos de grasas

- Saturados
- *Cis*- monoinsaturados
- *Cis*- poliinsaturados:
 - ω -6
 - ω -3
- *Trans*-insaturados

En los años 1960 y 1970 quedó demostrado que la sustitución de los ácidos grasos saturados por ácidos poliinsaturados (tablas 7-9) reducía los niveles circulantes de colesterol, de donde el acertado consejo de que había que reducir la grasa saturada. Es posible que se tratara de la mayor contribución a la reduc-

Tabla 7. Ácidos grasos *cis*-saturados**Prevención no farmacológica: G. saturadas**

Tipo	Fuentes principales en AH
Caprílico (8:0)	
Caproico (10:0)	Carnes animales
Láurico (12:0)	Leche y derivados
Mirístico (14:0)	Una pequeña proporción de origen vegetal
Palmítico (16:0)	
Esteárico (18:0)	
AH: alimentación humana	

Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and aminoacids. Institute of Medicine. The National Academy of Science. The National Academies Press. Washington, 2002.

ción de la cardiopatía isquémica en ese período en EE.UU., como abanderada en este aspecto. En los años 1980 el mensaje cambió al de que había que reducir todos los tipos de grasa, sustituyendo el equivalente energético de las mismas por carbohidratos complejos (sin excesivo acento de si deberían ser refinados o no). La penetración de este mensaje fue inmediata (tanto en EE.UU. como en Europa) debido a que la industria vio un gran negocio en ello, puesto que la producción de alimentos reducidos en grasas (leche y derivados, y carnes) era fácil y económico de producir, y, además, más caro de vender. Lo llamativo de este mensaje es que produjo unos resultados paradójicos: no redujo el número de obesos, la incidencia de algunos tipos de cáncer como el de mama siguió aumentando e, igualmente, la incidencia de patología cardiovascular aterosclerótica. Dice Willett²⁶ que quizás lo que ocurriera es que la gente tendiera a compensar la restricción grasa con una excesiva ingesta de carbohidratos; y como un gran número de mujeres (debe recordarse que es uno de los directores del Estudio de las Enfermeras) tienen sobrepeso y son sedentarias, puede que respondieran a la sobreingesta hidrocarbonada con hipertrigliceridemia y descenso del colesterol HDL.

Las evidencias actuales apuntan a que la sustitución de los ácidos grasos saturados (presentes fundamentalmente en productos animales como la carne, leche entera y derivados de ésta) por ácidos grasos insaturados (aceites de girasol, maíz y de soja, ricos en ácidos grasos poliinsaturados; y de oliva, particular-

Tabla 8. Ácidos grasos poliinsaturados

Prevención no farmacológica: G. poliinsaturados

ω -6

Linoleico (18:2)

ESENCIALES

γ -linolénico (18:3)

Dihomo γ -linolénico (20:3)

Araquidónico (20:4)

Adrénico (22:4)

Docosapentaenoico (22:5)

ω -3

α -Linolénico (18:3)

Eicosapentaenoico (20:5)

Docosapentaenoico (22:5)

Docosahexaenoico (22:6)

Frutos secos

Aceite vegetal

Fuentes en AH

Pescados grasos

Frutos secos (nueces,
almendras, cacahuetes, etc.)

AH. Alimentación humana

Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and aminoacids. Institute of Medicine. The National Academy of Science. The National Academies Press. Washington, 2002.

Tabla 9. Cis-Ac. grasos monoinsaturados

Prevención no farmacológica: G. monoinsaturados

Tipo

Fuentes principales en AH

Oleico (18:1 ω -9)(95% del total dieta)

Miristoleico (14:1 ω -7)

Palmitoleico (16:1 ω -7)

Vaccénico (18:1 ω -7)

Eicosanoico (20:1 ω -9)

Aceite de oliva

(otros tipos de aceites
vegetal)

Erúcico (22:1 ω -9)

Nervónico (24:1 ω -9)

AH. Alimentación humana

Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and aminoacids. Institute of Medicine. The National Academy of Science. The National Academies Press. Washington, 2002.

mente rica en monoinsaturados), así como ciertos frutos secos (especialmente nueces, almendras y avellanas, ricas en ácidos grasos insaturados ω -3), tienen un efecto muy favorable sobre algunos factores de riesgo cardiovascular clásicos (CT, LDL-Ox y TG) y nuevos (homocisteína, Lp(a) y RI)^{36, 37}. En una reciente investigación en la que se dieron, durante 1 mes, suplementos de almendras enteras a hombres y mujeres hiperlipémicos, se redujeron significativamente los niveles circulantes de LDL-C y TG, de LDL-Ox de Lp(a), y de homocisteína)³⁸. Y en el Estudio de la Enfermeras³⁹, el consumo de mantequilla de cacahuets y de otros frutos secos fue asociado significativamente a una menor incidencia de DM tipo 2. El aceite de pescado y la carne de pescados grasos son también ricos en ácidos grasos ω -3^{28, 34, 35}). Sin embargo, en la grasa de este tipo de peces se acumulan productos tóxicos diversos; entre ellos, metales pesados como el mercurio. En un estudio reciente⁴⁰ realizado sobre pacientes hospitalizados por IAM en Israel y 8 países europeos (entre ellos España), se pone de manifiesto que el contenido de mercurio (medido en recortes de las uñas del pie) se correlacionó directamente con la incidencia de IM, mientras que el contenido de ácidos grasos ω -3 (decosahexaenoico) del tejido adiposo lo hacía negativamente.

Aunque las fuentes de mercurio pueden ser varias, los autores estiman que, en este estudio, la fuente mayor parece que fue el pescado, debido a que las muestras enviadas desde el Mediterráneo occidental (Granada y Málaga), muy contaminado, eran particularmente ricas en mercurio. Postulan los autores que la contaminación por mercurio de la grasa de pescado (debido a su efecto prooxidante de las LDL) pudiera contrarrestar los efectos protectores cardiovasculares de este tipo de grasa, y explicar las contradicciones existentes en la literatura médica.

En el mismo número del *NEJM*⁴¹ se dan a conocer los resultados de una investigación semejante llevada a cabo en una muestra de 33.737 varones, profesionales de la salud (dentistas, veterinarios, farmacéuticos, optómetras, osteópatas y podólogos) de 40-74 años en el momento de entrada en el estudio (1986), que fueron seguidos durante 5 años (período en el que se registraron 470 eventos coronarios, sin correlación significativa con el contenido de mercurio de las uñas, y sin que el ajuste para la ingesta de ω -3 procedentes del pescado modificara significativamente este resultado).

Los ácidos grasos *trans* (tabla 10) son aún peores que los saturados, ya que, como éstos, elevan el CT y LDL-C⁴² e inducen resistencia a la insulina, pero, además, incrementan los TG-VLDL y la Lp(a) y reducen el HDL-C,⁴⁰. En una revisión reciente⁴³ se recuerda que *un incremento del 2% en la ingesta de ácidos grasos*

Tabla 10. Cis-Ac. grasos trans-monoin saturadosPrevención no farmacológica: G. *trans*

Tipo	Fuentes principales en AH
(9- <i>Trans</i> 18:1)	Aceites parcialmente hidrogenados
(9- <i>Trans</i> 16:1)	Carnes animales, leche y derivados

AH. Alimentación humana

Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and aminoacids. Institute of Medicine. The National Academy of Science. The National Academies Press. Washington, 2002.

trans eleva el cociente LDL-C/HDL-C en 0,1 unidad; elevación en apariencia insignificante, pero *que incrementó el riesgo cardiovascular en un 53%*.

En un estudio muy cuidadoso⁴⁴ realizado en 36 sujetos de ambos sexos que consumieron en orden aleatorio, por periodos de 35 días, 6 dietas diferentes sólo en el hecho de que las dos terceras partes de la grasa total (30% de las calorías) fueron aportadas por aceite de soja (< 0,5 g % de ácidos grasos *trans*), margarina semilíquida (< 0,5%), margarina blanda (7,4 g %), manteca para cocinar (9,9 g %) y margarina en barra (20,1g%). Se observó que, conforme aumentaba el porcentaje de ácidos grasos *trans*, el efecto favorable sobre el CT y LDL-C se reducía, se incrementaba el descenso inducido en el HDL-C y aumentaba la relación CT/HDL-C.

En la figura 2, Ascherio et al⁴³ resumen los resultados de varios estudios sobre los desfavorables efectos sobre la relación LDL-C/HDL-C de los ácidos grasos *trans* comparados con los ácidos grasos *cis*-saturados (considerados estándares de los ácidos grasos “malos” hasta hace una docena de años), tomando como patrón los ácidos grasos *cis*-insaturados (estándares, a su vez, de los “buenos”).

Hu EB et al³⁴ han discutido extensamente las características de la "dieta saludable" en cuanto al tipo de grasa y de carbohidratos. Y en un análisis sistemático de la literatura, Hu y Willett³⁵ revisan 147 originales sobre estudios metabólicos, epidemiológicos y de intervención dietética en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Identifican múltiples mecanismos a través de los cuales la dieta puede afectar a la incidencia de enfermedad cardiovascular (fig. 3). La obesidad y la diabetes serían potentes amplificadores de tales mecanismos. Y sugieren, a la luz de los conocimientos actuales, como *dieta óptima* en la protección cardiovascular, aquella que reúna las condiciones siguientes:

Algunas evidencias: Ac. grasos trans, peores que los saturados

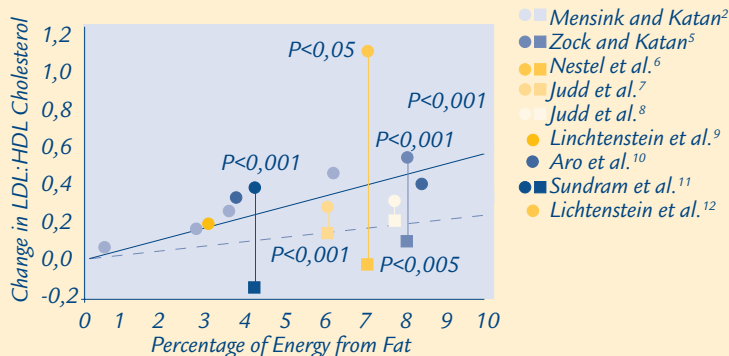


Figura 2. Tomando como control la intervención con ácidos grasos *cis*-insaturados, se compara el efecto sobre el cociente LDL-C/HDL de la intervención con ácidos grasos *cis*-saturados y *trans*-insaturados en varios estudios prospectivos. El efecto es claramente peor con los segundos.

- Contenido de *grasa no-hidrogenada* como forma predominante de grasa (con el fin de reducir al máximo el aporte de ácidos grasos *trans*-insaturados).
- Aporte generoso de *ácidos grasos insaturados ω -3* sin reducir el de ácidos grasos *cis*-poliinsaturados y monoinsaturados.
- Contenido también generoso de *cereales enteros y sus derivados* como forma principal de carbohidratos complejos.
- Un contenido diario y abundante de *verduras y frutas*.
- Reducida en *sodio*.
- Y, por supuesto, *ajustada en calorías al peso del sujeto*.

El último apartado tiene tanto más valor por cuanto al menos en los establecimientos de comida rápida (donde una cada vez mayor proporción de individuos de ambos sexos realiza la comida del mediodía), el tamaño de las porciones se ha incrementado, al menos en EE.UU.⁴⁵.

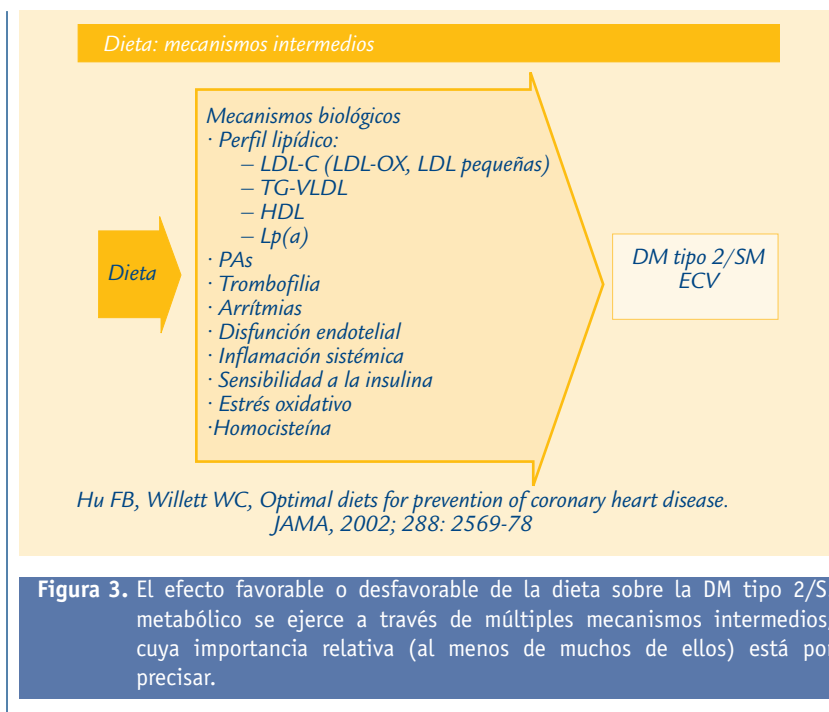
Tabla 11. Composición de la dieta utilizada en el Lyon Diet Heart Study

G. Control	G. Intervención	
Energía total	2088 ± 490	1947 ± 468
Grasas (% energía):	33,6 ± 7,80	30,4 ± 7,00
Saturadas	11,7 ± 3,90	8,0 ± 3,70
Poliinsaturadas:	6,10 ± 2,90	4,60 ± 1,70
Oleico	10,8 ± 4,10	12,9 ± 3,20
Linoleico	5,30 ± 2,80	3,60 ± 1,20
Linolénico	0,29 ± 0,19	0,84 ± 0,46
Alcohol	5,98 ± 6,90	5,83 ± 5,80
Proteínas, g	16,6 ± 3,80	16,2 ± 3,10
Fibra, g	15,5 ± 6,80	18,6 ± 8,10
Colesterol, mg	312 ± 180	203 ± 145

La tradicional [dieta mediterránea](#) reúne los requisitos de “dieta saludable” y ha mostrado su eficacia de una forma indirecta en la [prevención primaria](#) (Francia, España, Italia y Grecia tienen una de las menores tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica [fig. 4]; pero también directa en la [prevención secundaria](#)). El estudio más impresionante en este sentido es el [Lyon Diet Heart Study](#) donde, con la dieta que se especifica en la tabla 11, administrada después del primer IM (se trata, pues, de un estudio de prevención secundaria), se detectó que, en los pacientes que la siguieron, la incidencia de nuevas hospitalizaciones por eventos cardiovasculares descendió tan espectacularmente (un 70% a los 27 meses) con relación al grupo control, que no se consideró ético proseguir el estudio. Aunque al surgir objeciones sobre si el pequeño número de eventos totales registrados no podría ser la causa de tan excelente resultado, se continuó con él hasta completar 46 meses. En este nuevo seguimiento⁴⁶ los resultados se mantuvieron prácticamente iguales (fig 5).

Quizá la explicación de tan extraordinario efecto de los [ácidos grasos \$\omega\$ -3](#) en la prevención secundaria esté en su capacidad para estabilizar la placa de aterosclerosis.

Acaban de publicarse^{46a} los resultados de un estudio realizado sobre 188 pacientes con aterosclerosis carotídea avanzada que fueron randomizados en tres gru-



pos de 68 (dieta control), 59 (dieta que incluía aceite de girasol) y 61 (dieta suplementada con 1,4 g/día de aceite de pescado en cápsulas). Después de los abandonos y exclusiones por falta de adherencia, las muestras respectivas quedaron reducidas a 57, 52 y 53 pacientes. La composición de ácidos grasos de la dieta correspondiente a los tres grupos se diferenció, esencialmente, en el contenido de *ácidos grasos ω -3*, superiores en el tercer grupo. Los objetivos de la investigación eran dos: estudiar la incorporación de los de los *ácidos grasos ω -3* a la fracción lipídica de las LDL y a la grasa de la placa, y la capacidad estabilizadora de la misma (midiendo la continuidad y grosor de la cápsula, y el contenido celular de la misma). El resultado no ha podido ser más llamativo: la incorporación a la placa de los *ácidos grasos ω -3* es rápida (los de los *ac. grasos ω -6*, en particular el linoleico, del que el aceite de girasol es especialmente rica, no se incorporan a la placa) y reducen su contenido celular (linfocitos y macrófagos), *mostrándose así como potentes estabilizadores de la placa de ateroma*.

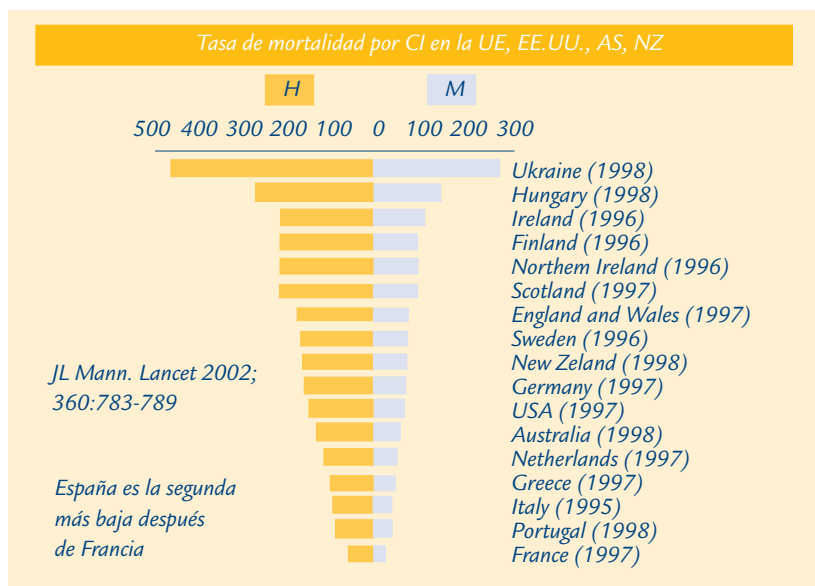
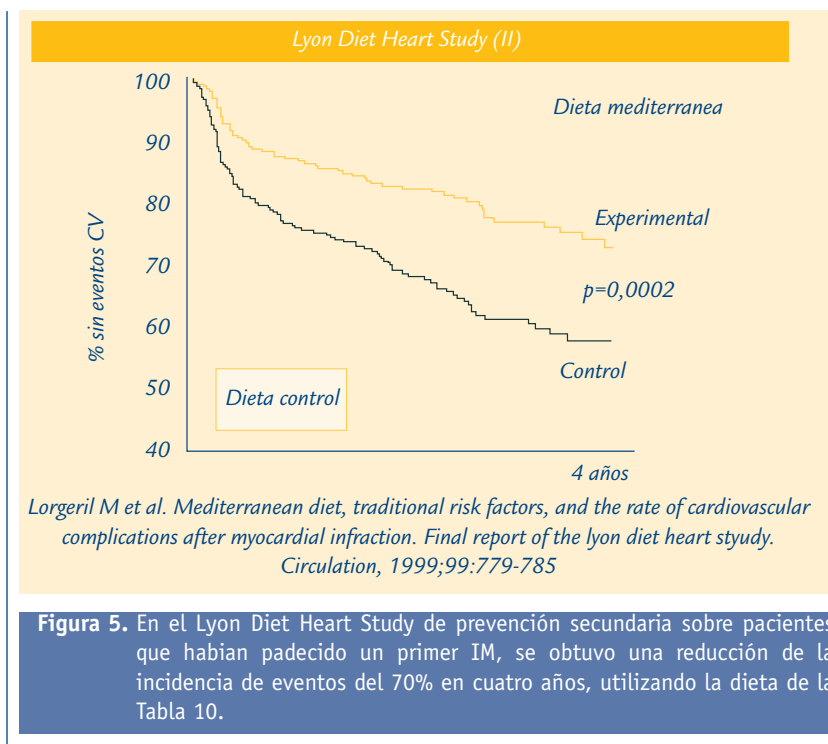


Figura 4. La prevalencia de la ECV es menor en los países del área mediterránea; probablemente en relación con un “estilo de vida más saludable”, teniendo la dieta (a la luz de las evidencias disponibles) un papel dominante.

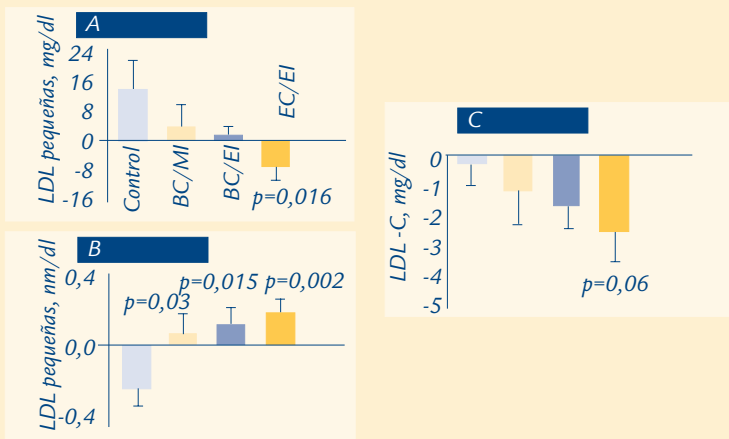
Actividad física

Durante la práctica del ejercicio físico en individuos normales, se incrementa la sensibilidad a la insulina, con lo que la glucemia desciende y la insulinemia también⁴⁷. En los estudios de prevención de diabetes comentados (tabla 3), una actividad física de grado moderado o superior en conjunción con una dieta saludable se mostró efectiva en la prevención de la diabetes. También en ciertos estudios epidemiológicos la actividad física ha sido asociada con una reducción en el riesgo de la enfermedad cardiovascular⁴⁸. Recientemente se ha publicado un estudio⁴⁹ sobre 73.743 mujeres posmenopáusicas (50-79 años), libres al comienzo del mismo de enfermedad cardiovascular establecida o cáncer, que fueron seguidas durante 5,9 años. Se pretendía comprobar el efecto que la actividad física total, el número de horas semanales que se permanecía sentado o en cama, así como el efecto de caminar *a paso rápido* o la realización de otro tipo de ejercicio físico más intenso, tenían sobre la inci-



dencia de eventos cardiovasculares. Los autores utilizaron como "unidad de gasto energético" el MET (equivalente metabólico. Un MET equivale a un consumo de O_2 de 3,5 ml/kg/min: aproximadamente igual al gasto energético en reposo. A su vez, el gasto energético, cuando se camina a la velocidad de 5 km/hora, equivale a 3,3 MET). El estudio muestra que, al menos en las mujeres menopáusicas, caminar a paso rápido durante 2,5 horas/semana puede ir asociado con una reducción del 30% en la incidencia de eventos coronarios. Pero esta experiencia nos precisa que las mujeres situadas en los quintiles más elevados de actividad física ($\geq 23,4$ MET/semana, lo que viene a equivaler a caminar a paso rápido 5 km/hora/día) una vez ajustados los datos para los posibles factores de confusión, la reducción en el porcentaje de eventos cardiovasculares fue del 30% frente al 11% en las menos activas. Es decir, que *los buenos resultados fueron equivalentes para la actividad consistente en andar a paso rápido y aquella otra de un ejercicio físico más vigoroso.*

Prevención no farmacológica: E. físico



Kraus WE et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002; 347:1483-92

Figura 6. En el Estudio STRRIDE, el efecto favorable sobre la dislipemia ya se obtuvo con una cantidad e intensidad de ejercicio físico ligeras, y fue incrementándose conforme éste aumentaba en cantidad e intensidad. Demostró también este estudio que la dislipemia, la *cantidad* de ejercicio, importaba más que su *intensidad*.

El hallazgo es importante porque, como nos indica Thompson⁵⁰: "Desde que la joven Lucy, hace aproximadamente 4 millones de años, nos mostrara su aptitud para andar, caminar continúa siendo la principal actividad física de la mujer", al menos en el mundo desarrollado.

En el *Studies of Targeted Risk Reduction Interventions Through Defined Exercise* (STRRIDE, que aunque se escriba distintamente se pronuncia como *stride*, y que, por lo tanto, puede traducirse por *zancada*)⁵¹ (que fue diseñado con la finalidad de dar respuesta a las preguntas de cuánto ejercicio es suficiente y cuál es el óptimo), realizado sobre 84 pacientes de ambos sexos, sedentarios, con sobrepeso o ligera obesidad, dislipémicos y sin hipertensión arterial, confirmaron esa reducción que, a pesar del mantenimiento del peso mencionado o con cambios mínimos en el mismo, era tanto mayor cuanto mayor era la actividad fisi-

ca desarrollada. La investigación demostró también que es más importante la **cantidad** de ejercicio físico que la **intensidad** del mismo, si bien los máximos efectos sobre el perfil lipídico se obtuvieron con la mayor cantidad e intensidad de ejercicio (fig. 6).

Los mecanismos a través de los cuales el ejercicio físico ejerce su efecto preventivo sobre la DM tipo 2 y ECV, aunque desconocidos en detalle con suficiente grado de evidencia, son, sin duda, varios y probablemente supongan bastante más que una simple suma de los mismos. Algunos de estos mecanismos parecen ser los siguientes:

- Incremento de la sensibilidad a la insulina y reducción de la insulinemia⁴⁷.
- Reducción del peso: sólo un 7% como en el DPP²³, o un 4,8-9,9⁵².

Aunque todavía esté por evaluar con precisión, el ejercicio físico no solamente reduce el contenido de grasa corporal total, sino también el de grasa intra-abdominal (característica esencial de la forma de obesidad más perjudicial OB-A). Al menos esto es lo que evidencia una reciente investigación realizada en mujeres post-menopáusicas⁵³.

- Mantenimiento de un adecuado perfil lipídico, o corrección de sus desviaciones si ya existieran ($\downarrow$ CT, $\uparrow$ LDL-C, $\uparrow$ TG-VLDL, $\downarrow$ HDL-C). Tall⁵⁴ resume los mecanismos subyacentes que darían cuenta de los cambios que el ejercicio físico inducen sobre el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina, señalando la derivación, durante el mismo, de los ácidos grasos libres hacia su oxidación mitocondrial, hurtándolos así de su flujo al hígado para la síntesis de TG-VLDL y sus consecuencias dislipémicas bien conocidas, y reduciendo su potencial inhibidor del *shc* tercer mediador de la acción de la insulina sobre el músculo.
- Reducción de las PA.
- Mejorando la disfunción endotelial. El entrenamiento físico en pacientes con cardiopatía isquémica⁵⁵ mejora la vasodilatación dependiente del endotelio (tanto en las coronarias como en los vasos de resistencia). Parafraseando a Vita y Keaney⁵⁶, quienes comentan en un editorial el trabajo precedente, *el ejercicio físico pondría en forma el endotelio*.

Es cierto que la práctica de ejercicio físico entraña algún riesgo cardiovascular (arritmias, incluso eventos cardiovasculares mayores y muerte súbita). Pero éste es muy bajo, habiéndose estimado en 1 x 400.000-800.000 horas de ejercicio

Tabla 12. Resumen de las recomendaciones *no* farmacológicas, que se han mostrado útiles en la prevención de la diabetes mellitus tipo 2/S. metabólico y en la prevención de la enfermedad cardiovascular

- Mantenerse delgado ($IMC \geq 18,5 < 25 \text{ kg/m}^2$)
- Mantenerse activo (caminar a paso rápido al menos 30 minutos/día, o su equivalente en otro tipo de ejercicio físico)
- Comer de forma saludable (eligiendo las fuentes de carbohidratos –complejos sin refinar y restringiendo la patata; esto es: legumbres y productos de cereales enteros-, y de grasas –pescados grasos, leche desnatada y sus derivados; frutos secos: nueces, almendras, avellanas etc, se entiende que sin sal; aceite de oliva) y, diariamente, verduras y frutas
- Restringir la ingesta de sal a 1.500 mg/día o menos
- Reducir la ingesta de alcohol a 2 unidades/ día en el hombre, y 1 unidad /día en la mujer (*y no aconsejar que beba al abstermio*)
- No fumar en absoluto (ni activa ni pasivamente).
- ¡Evitar las situaciones agudas o crónicas altamente estresantes!⁵⁹.

en adultos sin patología cardiovascular y en 1×62.000 horas si existiera esa patología. Debe recordarse, en esta misma línea, que más del 90% de los eventos cardiovasculares, fatales y no fatales, tienen lugar en reposo⁵⁷.

En resumen, la prevención cardiovascular en la DM tipo 2 ha de ser doblemente anticipativa, puesto que hay que impedir o retrasar el comienzo de la diabetes misma, actuando sobre las etapas de glucemia basal alterada e intolerancia a la glucosa, y nuestro esfuerzo ha de ser aún más enconado si van asociadas con ellas otros FR, particularmente si es el S. metabólico el que se halla al completo. Cuando la DM tipo 2 hubiera aflorado, nuestra intervención ha de ser *integral e intensiva*, utilizando todo el *armamentarium farmacológico* disponible⁵⁸, pero, aun entonces, la intervención no farmacológica continuará ocupando un lugar central en la estrategia preventiva de la enfermedad cardiovascular (tabla 12).

Bibliografía

1. The Cost of Diabetes Type II in Europe. The CODE-2 Study. *Diabetologia* 2002 (SUP 39): A9-S28.

2. Grant RW, Cagliero E, Murphy-Sheehy P, Singer DE, Nathan DM, Meigs JB. Comparison of hyperglycemia, hypertension and hypercholesterolemia management in patients with type 2 diabetes. *Am J Med* 2002; 8: 603-609.
3. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes and Cardiovascular Disease. Time to Act. Executive Office (www.idf.org).
4. Keen H, Jarrett RJ (1979) the WHO Multinational Study of Vascular disease in Diabetes: 2. Macrovascular disease prevalence. *Diabetes Care* 2: 187-195.
5. Lee ET, Keen H, Bennett PH, Fuller JH, Lu Mand the WHO Multinational Study Group Follow-up of the WHO multinational study of vascular disease in diabetes: general description and morbidity. *Diabetologia* 2001; 44 (suppl 2): S3-S13.
6. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in no diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
7. 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: 2486-2497.
8. Evans JMM, Wang J, Morris AD. Composition of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes and those who had a myocardial infarction: Cross Sectional and Cohort Studies. *BMJ* 2002; 324: 1-5.
9. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. For the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, Other Risk Factors, and 12-Yr Cardiovascular Mortality for Men Screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.
10. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 3120-3127.
11. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716.
12. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe; Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe). *Diabetes Care* 1999; Oct; 22(10): 1667-1671.
13. Qiao Q, Nakagami T, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Balkau B, Iwamoto Y, Tajima N, The DECODE Study Group on behalf of the International Diabetes Epidemiology Group: Comparison of the fasting and the 2-h glucose criteria for diabetes in different Asian cohorts. *Diabetologia* 2000; 43: 1470-1475.
14. Bjornholt JV, Erikssen G, Aaser E, Sandvik L, Nitter-Hauge S, Jervell J, Erikssen J, Thaulow E. Fasting Blood Glucose: An Underestimated Risk Factor for Cardiovascular Death. Results from a 22-year follow-up of healthy nondiabetic men. *Diabetes Care* 1999; 22: 45-49.

15. Rodríguez BL, Lau N, Burchfiel CM, Abbott RD, Sharp DS, Yano K, Curb JD. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 1999; 22: 1262-1265.
16. Schulman KA. Cooperative Cardiovascular Project. *Am J Cardiol* 2001; 87: 272-277.
17. Huang ES, Meigs JB, Singer DE. The Effect of Interventions to Prevent Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med* 2001; 111: 633-642.
18. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR, on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
19. Khaw Kay-Tee, Wareham N, Luben R, Bingham Sh, Oakes S, Welch A, Day N. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322: 15-18.
20. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Golditz G, Liu S, Solomon, CG, Willet WC. Diet, life style, and the risk of type 2 diabetes mellitus and women. *N Engl J Med* 2001; 345: 790-797.
21. Pan, XR, Li GW, Hu UH. Effect of diet and exercise in preventing DM type 2 in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 1664-1669.
22. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Related Articles. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.
23. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
24. Sydah BD, Harris MI. Projected impact of implementing the results of the diabetes prevention program in the US population. *Diabetes Care* 2002; 25: 1940-1945.
25. The Diabetes Prevention Program Research Group. Costs associated with the primary prevention of type 2 diabetes mellitus in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2003; 26: 36-47.
26. Willett W. Got Fat? Exploding Nutrition Myths (entrevista publicada on line en Diabetes in Control. (Pág Web: www.diabetesincontrol.com)
27. Howard BV, Wylie-Rossett J. Sugar and Cardiovascular Disease A Statement for Healthcare Profesionals From the Committee on Nutrition of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 106: 523-527.
28. Yudkin J. Dietary factors in atherosclerosis: sucrose. *Lipids* 1978; 13: 370-372.
29. Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriacylglycerolemia: historial perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 412-433.
30. Frayn KN, Kingman SM. Dietary sugars and lipid metabolism in humans. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 250S-261S.
31. Archer SL, Liu K, Dyer Ar, Ruth KJ, Jacobs DR, Van Horn L, Hilner JE, Savage PJ. Relationship between changes in dietary sucrose and high density lipoprotein

- cholesterol: the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Ann Epidemiol* 1998; 8: 433-438.
32. Steimberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis. Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis. *Circulation* 2002; 105: 2107-2111.
 33. Hooper L, Summerbell CD, Higgins JPT, Thompson RL, Capps NE, Smith GD, Riemersma RA, Ebrahim S. Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease. *BMJ* 2001; 322: 757-763.
 34. Hu FB, Van Dam RM, Liu S. Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia* 2001; 44: 805-817.
 35. Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002; 288: 2569-2578.
 36. Vessby B, Unsitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Nalsen C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffettone A, Pedersen E, Gustafsson IB, Storlien LH, KANWU Study. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia* 2001; 44: 312-319.
 37. Vessby B, Gustafsson IB, Tengblad S, Boberg M, Andersson A. Desaturation and elongation of Fatty acids and insulin action. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967: 183-195.
 38. Mann JL. Diet and risk of coronary heart disease and type 2 diabetes. *Lancet* 2002; 360: 783-788.
 39. Jiang R, Manson JAE, Stampfer MJ, Liu S, Willett WC, Hu FB. Nut and peanut butter consumption and risk of type 2 diabetes in women. *JAMA* 2002; 288: 2554-2560.
 40. Gallar E, Sanz-Gallardo M.I, Van't Veer P, Bode P, Aro A, Gómez-Aracena J, Kark J, Riemersma RA, Martín-Moreno JM, Kok FJ. Mercury, Fish Oils, and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 1747-1754.
 41. Yoshizawa K, Rimm EB, Morris JS, Spate VL, Hsieh Ch-HS, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Mercury and the Risk of Coronary Heart Disease in Men. *N Engl J Med* 2002; 347: 1755-1760.
 42. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N Engl J Med* 1990; 323:439-445.
 43. Ascherio A, Katan MB, Zock PL, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1994-1998.
 44. Lichtenstein A, Ausman LM, Jalbert SM, Schaefer EJ. Effects of Different Forms of Dietary Hydrogenated Fats on Serum Lipoprotein Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 1999; 340: 1933-1940.
 45. Nielsen SJ, Popkin BM. Patterns and trends in food portion size. *JAMA* 2003; 289: 450-453.
 46. Lorgieril M, Salen P, Martín J-L, Monjaud I, Delaye J, Mamelie N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-785.

- 46a. Thies F, Garry JMC, Yaqoob P, Grimble RF. Association of ω -3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361.
47. Araujo-Vilar D, Osifo E, Kirk M, García-Estévez DA, Cabezas-Cerrato J, Hockaday TD. Influence of moderate physical exercise on insulin-mediated and non-insulin-mediated glucose uptake in healthy subjects. *Metabolism* 1997; 2: 203-209.
48. Berlin JA, Colditz GA. A Meta-analysis of Physical Activity in the Prevention of Coronary Heart Disease. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 612-628.
49. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, Perri MG, Sheps DS, Pettinger MB, Siscovick DS. Walking Compared with Vigorous Exercise for the Prevention of Cardiovascular Events in Women. *N Engl J Med* 2002; 347: 716-725.
50. Thompson PD. Additional Steps for Cardiovascular Health. *N Engl J Med* 2002; 10: 755-756.
51. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002; 347: 1483-1492.
52. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglus ML, Garside D, Dyer AR, Liu K, Greenland P. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy. *JAMA* 1999; 282: 2012-2018.
53. Irwin ML, Yasui Y, Ulrich CM, Bowen D, Rudolph RE, Schwartz RS, Yukawa M, Aiello E, Potter JD, Tiernan A. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289: 323-330.
54. Tall AR. Exercise to reduce cardiovascular risk how much is enough. *N Engl J Med* 2002; 347: 1522-1524.
55. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 454-480.
56. Vita JA, Keaney JF. Exercise Toning up the endothelium? *N Engl J Med* 2000; 342: 503-505.
57. Myer J. Exercise and cardiovascular health. *Circulación*, 2003; 107: e1-e5. Esta mini-actualización es muy útil, pues enseña lo más difícil: cómo hacer la prescripción del ejercicio físico en la práctica clínica.
58. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
59. Carroll D, Ebrahim S, Tilling K, Macleod J, Smith GD. Admission for myocardial infarction and World Cup football: database survey. *BMJ* 325: 1439-1442.

Estrategias farmacológicas en la prevención y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones

P. Pérez-Martínez, J. López-Miranda, F. Pérez Jiménez
*Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Hospital Universitario
Reina Sofía, Córdoba, España.*

9

Introducción

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se basa en establecer las medidas necesarias para obtener un adecuado control glucémico¹. Incluyen una dieta adecuada, la realización de ejercicio físico regular, el control de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, hiperlipemias y hábito tabáquico) y, si es preciso, la administración de fármacos orales y/o insulina.

En la DM2, los factores que contribuyen a la hiperglucemia son:

1. El aumento de la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, principalmente músculo y tejido adiposo, disminuyendo la captación de glucosa.
2. El aumento de la resistencia a la insulina en el tejido hepático, aumentando la liberación hepática de glucosa.
3. La disminución de secreción de insulina por parte de la célula beta-pancreática.

En la actualidad se dispone de varios antidiabéticos orales con distintos mecanismo de acción:

- Estimular la secreción de insulina: sulfonilureas y meglitinidas.
- Disminuir la resistencia insulínica: biguanidas y tiazolidinadonas.
- Reducir o enlentecer la absorción de los hidratos de carbono: Inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales.

De acuerdo con ello, la selección de un fármaco u otro debe realizarse según las características farmacocinéticas que mejor se ajusten a las necesidades de cada paciente.

Sulfonilureas

Son derivados de las sulfonamidas, que se unen a las proteínas plasmáticas y se metabolizan en el hígado. Estimulan la secreción de insulina endógena en la célula beta pancreática y mejoran su utilización periférica.

Indicaciones: las sulfonilureas (SU) están indicadas en pacientes con DM2 sin sobrepeso y en obesos que no se controlan con dieta o metformina. Deben administrarse media hora antes de la comida, iniciando el tratamiento con dosis bajas por la mañana y ajustando la dosis progresivamente².

Complicaciones: la más importante es la hipoglucemia, que sucede sobre todo en personas de edad avanzada, mal estado nutricional, insuficiencia renal, interacciones con otros fármacos y consumo de alcohol. Su efecto secundario más frecuente es el aumento de peso. En ancianos son de elección las de vida media corta (glipizida, glicazida).

Interacciones: potencian su acción hipoglucemiante los antiinflamatorios no esteroides, cloranfenicol, cimetidina, sulfonamidas, dicumarínicos, alopurinol, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), inhibidores monoaminooxidasa (IMAO), fenilbutazona, salicilatos, sulfonpirazonas y alcohol.

Inhiben su acción: corticoides, barbitúricos, ácido nicotínico, diazóxido, indometacina, isoniazida, propranolol y furosemida.

Contraindicaciones:

- Diabetes tipo 1 o secundaria a enfermedad pancreática.
- Embarazo y lactancia.
- Cirugía mayor, infarto de miocardio e infecciones graves.
- Antecedentes de reacciones adversas a sulfamidas.
- Enfermedad hepática (si es leve puede emplearse tolbutamida o glipizida).
- Enfermedad renal (si es leve puede emplearse gliquidona).

Secretagogos de acción rápida: repaglinida y nateglinida

Producen una liberación postprandial de insulina por inhibición de los canales de potasio dependientes de ATP de las células beta pancreáticas, a través de un

Tabla 1. Sulfonilureas

Compuesto	Nombre comercial	Presentación (mg/comprimido)	Dosis inicial (mg/día)	Duración (horas)
Glibenclamida	Daonil®	5	2,5-5	10-16
	Glucolon®	5	2,5-5	10-16
	Norglicem 5®	5	2,5-5	10-16
	Euglucon 5®	5	2,5-5	10-16
Glipizida	Glibenese®	5	2,5-5	3-6
	Minodiab®	5	2,5-5	3-6
Gliclazida	Diamicon®	80	80	12
Glimepirida	Roname®	2 y 4	1	24
	Amaryl®	2 y 4	1	24
Gliquidona	Glurenor®	30	15-30	4
Glisentida	Staticum®	5	2,5-5	4

receptor diferente a las SU. Pertenecen a este grupo la **repaglinida**, de la familia de las meglitinidas, y la **nateglinida**, derivado del aminoácido d-fenilalanina. El tratamiento se inicia con dosis bajas que deben administrarse entre uno y treinta minutos antes de las comidas. En caso de suprimir una de las ingestas, debe omitirse la dosis correspondiente, debido al peligro de desencadenar una hipoglucemia³.

Indicaciones: son similares a las SU y además son efectivas para controlar las hiperglucemias postprandiales⁴. Se puede utilizar en caso de insuficiencia hepática leve o moderada.

Complicaciones: la hipoglucemia es el principal efecto secundario, aunque parecen observarse menor número de episodios y de menor gravedad que con las SU.

Interacciones: potencian su acción hipoglucemiante los betabloqueantes, IMAO, IECA, antiinflamatorios no esteroideos, alcohol, esteroides y salicilatos. Inhiben su acción: tiazidas, corticoides, anticonceptivos orales, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos.

Contraindicaciones:

- Diabetes mellitus tipo 1.
- Hipersensibilidad a repaglinida.
- Embarazo y lactancia.
- Fármacos que inhiben o inducen el citocromo P-450.
- Insuficiencia renal avanzada.
- Insuficiencia hepática severa.

Biguanidas: metformina

La *metformina* actúa a través de diferentes vías disminuyendo la producción hepática de glucosa, reduciendo tanto la glucogenólisis como la neoglucogénesis^{5,6}.

Indicaciones: DM2 con sobrepeso u obesidad que no se controla con dieta, ejercicio y SU⁷. DM2 asociada a dislipemia. El estudio United Kingdom Prospective Diabetes (UKPDS)⁸ puso de manifiesto, en los pacientes tratados con metformina, una reducción del 29% del riesgo de complicaciones microvasculares, una reducción del 39% del riesgo de infarto de miocardio y del 41% del riesgo de ictus.

Complicaciones: los problemas gastrointestinales (náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, sabor metálico y dolores abdominales) aparecen hasta en un 30% de los pacientes tratados con metformina. Con el objeto de minimizar estos síntomas se debe administrar junto con las comidas.

Ocasionalmente puede dar reacciones cutáneas y anemia perniciosa por interferencia en la absorción intestinal de la vitamina B₁₂. La complicación más grave que puede producirse es la acidosis láctica, aunque es rara su aparición.

Interacciones: la metformina interacciona con el alcohol, aumentando el riesgo de acidosis láctica.

Contraindicaciones

- Insuficiencia hepática, renal o respiratoria.
- Embarazo o lactancia.
- Alcoholismo.

- Cirugía mayor.
- Durante 24 a 48 horas tras el uso de contrastes yodados.
- Insuficiencia cardíaca congestiva severa.

Tiazolidinadionas: pioglitazona y rosiglitazona

Las tiazolidinadionas actúan como fármacos agonistas del receptor PPAR-gamma (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas) presente, fundamentalmente, en los tejidos periféricos (graso y muscular). La activación de este receptor da lugar a un aumento de la sensibilidad a la insulina de las células del hígado, del tejido adiposo y del músculo esquelético, así como a una reducción de la producción hepática de glucosa⁹. Su actividad depende de la presencia de insulina y no producen hipoglucemias.

Existen tres moléculas dentro de este grupo terapéutico: *trogli*tazona, retirado por la FDA (Food and Drug Administration) por casos de toxicidad hepática muy graves¹⁰, *rosiglitazona*¹¹ y *pioglitazona*^{12*}. La administración de rosiglitazona incrementa las concentraciones plasmáticas del colesterol total y C-LDL, y produce un leve descenso en los niveles de triglicéridos¹³. Por otro lado, existen estudios que sugieren que pioglitazona aumenta significativamente los niveles del C-HDL y disminuye también de forma significativa los triglicéridos, sin observarse cambios en el C-LDL ni en el colesterol total (véase tabla 2)¹⁴.

Indicaciones: *Pioglitazona* está indicada como monoterapia oral en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, particularmente en pacientes con sobrepeso, controlados inadecuadamente por la dieta y el ejercicio para los que la metformina no es apropiada debido a contraindicaciones o intolerancia.

Pioglitazona está también indicada para el tratamiento en combinación oral en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con un control glucémico inadecuado independientemente de la dosis máxima tolerada en monoterapia oral con metformina o sulfonilurea:

- en combinación con metformina particularmente en pacientes con sobrepeso

* Para mayor información sobre las diferentes presentaciones farmacéuticas se aconseja la consulta de las fichas técnicas correspondientes.

Tabla 2. Perfil metabólico de los diferentes antidiabéticos orales

Fármacos	SU	MET	Meglitinida	TZO	Inhibidores alfa-glucosidasas
Reducción HbA1c	1-2%	1-2%	1-2%	1-1,6%	0,5-1%
Reducción glucemia (mg/dl)	60-70	60-70	60-70	39-65	25-30
Efectos lipídicos	neutro	↓TGS, CT, C-LDL ligero↑C-HDL	neutro	PIO: ↓TGS, ↑C-HDL ROS: ↑C-LDL, ↑CT, ligero ↓TGS	ligero ↓TGS
Efecto sobre peso	↑	↓	↑	↑	neutro

SU: sulfonilureas, MET: metformina, TZO: tiazolidinadionas, PIO: pioglitazona, ROS: rosiglitazona, TGS: triglicéridos, CT: colesterol total, C-HDL: colesterol lipoproteínas alta densidad, C-LDL: colesterol lipoproteínas baja densidad.

- en combinación con una sulfonilurea sólo en pacientes que presentan intolerancia a la metformina o para los que la metformina está contraindicada.

Complicaciones: entre sus efectos adversos estarían el aumento transitorio de transaminasas (aunque existe el precedente de troglitazona, no se considera la toxicidad hepática como un efecto de clase de estos fármacos), anemia leve por hemodilución, un discreto aumento del peso y aparición de edemas en las piernas.

Interacciones: las glitazonas interaccionan con los anticonceptivos orales disminuyendo su eficacia. Se metabolizan por el citocromo P450 y, aunque no se conocen interacciones clínicamente significativas, habría que tener precaución con los fármacos que inducen esta vía.

Contraindicaciones

- Insuficiencia hepática.
- En combinación con insulina
- Insuficiencia cardíaca o historial de insuficiencia cardíaca (clases I-IV de la New York Heart Association - NYHA).
- Hipersensibilidad a pioglitazona o a alguno de sus excipientes.

Inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales: acarbosa y miglitol

Actúan inhibiendo competitivamente y de forma reversible la unión de las alfa-glucosidasas intestinales a los diferentes oligosacáridos y disacáridos. El resultado es un retraso en la absorción de hidratos de carbono, con una reducción de las elevaciones postprandiales de la glucemia. También disminuyen la secreción de polipéptidos intestinales. En la actualidad se dispone de dos moléculas, la *acarbosa*¹⁶ y el *miglitol*¹⁷.

Indicaciones: están indicadas principalmente en DM 2 con glucemia basal moderadamente alta y manifiesta hiperglucemia postprandial. También pueden ir asociadas con terapia combinada a SU o insulina¹⁸.

Complicaciones: entre sus efectos secundarios están la flatulencia (hasta en un 30%), el meteorismo y las molestias abdominales, que suelen desaparecer con el tiempo.

Interacciones: los antiácidos y la resinolectiramina reducen el efecto de la acarbosa.

Contraindicaciones

- Embarazo y lactancia.
- Trastornos gastrointestinales.
- Pancreatitis.
- Insuficiencia renal.
- Cirrosis hepática.
- Síndrome de malabsorción.

Combinaciones de fármacos orales en el tratamiento de la DM2.

La DM2 es una enfermedad progresiva, por lo que la monoterapia se muestra insuficiente con el tiempo. Así, la terapia combinada se basa en el aprovechamiento del efecto sinérgico de los diferentes mecanismos de acción de los fármacos¹⁹. Existen varias pautas de tratamiento combinado:

Sulfonilureas-Metformina

Es la asociación de elección cuando fracasa cualquiera de estos fármacos utilizados en monoterapia²⁰.

Sulfonilureas-Tiazolidinadionas

Mejoran el control glucémico con respecto al uso en monoterapia de la SU. Suele haber un incremento de peso y de colesterol. Esta combinación está indicada en los pacientes que no toleran la metformina^{21,22}.

Sulfonilureas-Inhibidores alfa-glucosidasas

Esta asociación es útil cuando persiste un control metabólico inadecuado, con glucemias postprandiales elevadas. También es útil cuando existe intolerancia o contraindicación a la metformina²³.

Metformina-Repaglinida

Es similar a la asociación SU con metformina. Es preferible en pacientes con riesgo de hipoglucemias o en pacientes con riesgo de hiperglucemias postprandiales²⁴.

Metformina-Tiazolidinadionas

Ambos fármacos tienen acción sobre la resistencia a la insulina y su acción se potencia al actuar sobre el hígado y los tejidos periféricos^{25,26}.

Insulina

La administración de insulina trata de corregir la alteración básica de la DM, que es la disminución global de la actividad insulínica. La insulina regula los niveles plasmáticos de glucosa disminuyendo su producción hepática y aumentando la captación y la utilización a nivel muscular y del adipocito^{27,28}.

Criterios de insulinización

- Contraindicaciones para el uso de fármacos orales.

- Control metabólico deficiente a pesar de dosis plenas con fármacos orales (HbA1c > 8%).
- Embarazo o lactancia.
- Pérdida de peso no explicable por dieta hipocalórica, persistencia de síntomas o cetonuria.
- Transitoriamente en caso de enfermedad febril, descompensación hiperglucémica aguda, cirugía mayor, tratamiento con corticoides, traumatismos graves, infarto agudo de miocardio, etc.
- Nefropatía crónica grave o evolucionada.
- Diabetes mellitus secundaria a patología pancreática.

Existen diversos preparados de insulina, formulados para proporcionar diferentes duraciones de acción.

1. Insulinas de acción rápida

Compuesto	Comienzo (horas)	Duración (horas)	Pico
-----------	------------------	------------------	------

Análogos de insulina rápida

- | | | | |
|---|------------|-----|------------|
| • Insulina Lispro (Humalog® Lilly) | 0-15 min. | 2-5 | 30-70 min |
| – Humalog® 100 U (vial) 1 vial 10 ml | | | |
| – Humalog®-Humaject 5 plumas 3 ml | | | |
| – Humalog® PEN 5 plumas 3 ml(pluma turbo) | | | |
| • Insulina Aspart (Novo Nordisk®) | 10-20 min. | 3-5 | 60-180 min |

Insulina humana rápida

- | | | | |
|--|-------------|-----|-----------|
| • Insulina humana rapida Lilly | 0,5-1 horas | 6-8 | 2-4 horas |
| – Humaplust regular® 100 UI 6 plumas cart. 3ml | | | |
| – Humulina regular® 100 UI (vial) (1 vial 10 ml) | | | |
| • Actrapid® Novo | | | |

2. Insulinas de acción retardada

Compuesto	Comienzo (horas)	Duración (horas)	Pico
-----------	---------------------	---------------------	------

Insulinas de acción intermedia

- Análogos de insulina:
 - Humalog NPL PEN 5 plumas 3ml
- Insulina humana:
 - Humaplust[®] NPH 100 UI 6 plumas cart. 3ml
 - Humulina[®] NPH 100 UI (vial) 1 vial 10 ml
 - Humulina[®] NPH PEN 6 plumas 3 ml
 - Insulatard NPH[®] Novo

Mezclas de insulina -Insulinas bifásicas- (acción rápida/acción intermedia)

- Análogos de insulina:
 - Humalog mix[®] 25 PEN 5 plumas 3 ml
 - Humalog mix[®] 50 PEN 5 plumas 3 ml
- Insulina humana:
 - Humaplust[®] 20:80 100 UI 6 plumas cart. 3 ml
 - Humulina 20:80 100 UI (vial) 1 vial 10 ml
 - Humulina 20:80 PEN 6 plumas 3 ml
 - Humaplust[®] 30:70 100 UI 6 plumas cart. 3 ml
 - Humulina 30:70 100 UI (vial) 1 vial 10 ml
 - Humulina 30:70 PEN 6 plumas 3 ml
 - Humulina 50:50 100 UI (vial) 1 vial 10 ml
 - Mixtard[®] Novo (10/90, 20/80, 30/70, 40/60, 50/50)
- Insulina Aspart bifásica
 - Novo Mix[®] 30

Insulinas de acción lenta:

- Insulina humana:
 - Humulina Lenta 100 UI (vial) 1 vial 10 ml
 - Humulina ultralenta 100 UI (vial) 1 vial 10 ml

Combinaciones de fármacos orales con insulina en el tratamiento de la DM2.

Metformina-Insulina

Esta asociación es de elección en pacientes con sobrepeso que no se controlan con insulina aislada, metformina en monoterapia o asociada a SU²⁹.

Sulfonilureas-Insulina

Esta asociación se recomienda en pacientes con grado de control metabólico inadecuado por mantener glucemias en ayunas elevadas. Puede ser útil administrar insulina de acción intermedia en la cena o al acostarse junto con una SU de vida media corta³⁰.

Inhibidores alfa-glucosidasas-Insulina

Se puede utilizar en pacientes en tratamiento con insulina con grado de control metabólico inadecuado, básicamente por mantener glucemias postprandiales elevadas³¹.

Complicaciones de la diabetes tipo 2

Hipoglucemia

Constituye la complicación más frecuente asociada al tratamiento farmacológico de la DM2. Se define como una concentración de glucosa en sangre venosa menor de 60 mg/dl. Las causas más frecuentes de hipoglucemia son el exceso de insulina o hipoglucemiantes orales, el retraso del consumo y/o la absorción de alimentos, la ingesta de alcohol y el ejercicio prolongado.

Si el paciente no tiene afectación del sistema nervioso central (SNC) y tolera la vía oral se le administrarán hidratos de carbono de absorción rápida. Si tiene afectación del SNC o intolerancia oral se perfundirá suero glucosado al 10% y se administrará glucosa hipertónica. Si no hay mejoría se repetirá varias veces y en función de la respuesta se inyectará glucagón o hidrocortisona.

Cetoacidosis diabética

Aunque es la complicación metabólica aguda propia de la DM tipo 1, a veces puede observarse en la DM tipo 2. Se produce como consecuencia de un déficit absoluto o relativo de insulina y el diagnóstico vendrá dado por la clínica y confirmado por los datos de laboratorio.

Es un criterio de ingreso hospitalario y su tratamiento se basa en el aporte hídrico, la administración de insulina, potasio y bicarbonato. La prevención del cuadro viene dada por la educación sanitaria y el autocontrol de las glucemias y la cetonuria.

Coma hiperosmolar no cetósico

Habitualmente se manifiesta en pacientes con DM2 ancianos, que presentan un deterioro agudo o subagudo de la función del sistema nervioso central y deshidratación. Se caracteriza básicamente por hiperglucemia plasmática con hiperosmolaridad y ausencia de cuerpos cetónicos acompañados de signos neurológicos.

La sospecha de esta complicación también es criterio de ingreso hospitalario y su tratamiento y prevención son similares al de la cetoacidosis diabética.

Acidosis láctica

Es una complicación poco frecuente en la DM2. Se caracteriza por un aumento de la concentración hemática de lactato superior a 5 mEq/l y un pH inferior a 7,35.

Su tratamiento se basa en administrar agua, electrolitos y bicarbonato en grandes cantidades.

Complicaciones crónicas

Las complicaciones crónicas de la DM se clasifican en:

1. Microvasculares: nefropatía, neuropatía y retinopatía.
2. Macrovasculares: enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica.
3. Pie diabético.

Nefropatía diabética

Alrededor de un 25% de los pacientes diabéticos presentan evidencias de nefropatía y su incidencia aumenta a expensas de los diabéticos tipo 2.

En pacientes diabéticos con microalbuminuria, tanto hipertensos como normotensos, los IECA han demostrado reversión de la excreción de microalbuminuria y retraso en la progresión de la nefropatía. Además, es útil el tratamiento precoz de las infecciones urinarias y evitar las exploraciones con contrastes yodados y el empleo de los fármacos nefrotóxicos. Para la prevención del desarrollo de la nefropatía se deben extremar el control glucémico y el control de la tensión arterial.

Retinopatía diabética

Es la complicación crónica más frecuente en diabéticos. Un 20% de los DM2 presentan lesiones de retinopatía diabética en el momento del diagnóstico y se produce como consecuencia de la afectación de la microvascularización de la retina.

Su tratamiento consiste en la fotocoagulación con láser y su prevención radica en un adecuado control de la glucemia y de la presión arterial.

Neuropatía diabética

Su prevalencia aumenta con el tiempo de evolución y edad del paciente.

Su tratamiento se basa en el correcto control de la glucemia, supresión del tabaco y del consumo de alcohol³³. La codeína es el tratamiento de elección para combatir el dolor que no cede con paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos. En algunos pacientes dicho dolor remite con capsicina tópica, amitriptilina, o carbamazepina.

Complicaciones macrovasculares

La macroangiopatía es la afectación de vasos de mediano y gran calibre. Histológica y bioquímicamente es similar a la arteriosclerosis de las personas no diabéticas, aunque en los diabéticos tiene un inicio más precoz, mayor extensión y peor pronóstico. Afecta por igual a hombres y mujeres. Las enfermedades cardiovasculares suponen la principal causa de morbilidad y mortalidad entre las personas diabéticas. El riesgo de padecer enfer-

medad vascular periférica es cinco veces mayor que en la población general y el riesgo de fallecer por enfermedad cerebrovascular o coronaria es 2 ó 3 veces superior. La prevención es la clave en el tratamiento de la arteriosclerosis, siendo por tanto el objetivo principal un adecuado control de los factores de riesgo cardiovascular^{34,35}.

Pie diabético

Constituye una de las principales causas de amputación no traumática de los pies. Es el resultado de la existencia de neuropatía somática y/o vasculopatía. Su prevención radica en la identificación del pie de alto riesgo en las revisiones periódicas y un uso de calzado adecuado. La sospecha de infección o isquemia y la persistencia de úlceras durante más de cuatro meses deben ser tratadas hospitalariamente³⁶.

Bibliografía

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
2. Langtry HD, Balfour JA. Glimepiride. A review of its use in the management of type 2 diabetes. *Drugs* 1998; 55(4): 563-584.
3. Culy CR, Jarvis B. Repaglinide: a review of its therapeutic use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2001; 61(11): 1625-1660.
4. Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000; 23: 202-207.
5. Stumvoll N, Nurjhan N, Perriello G, Daliley G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 550-554.
6. Johnson AB, Webster JM, Sum CF, Heseltine L, Argyraki M, Cooper BG. The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type II diabetic patients. *Metabolism* 1993; 42: 1217-1222.
7. Bailey CJ, Path MRC, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-579.
8. UK Prospective Diabetes Study. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
9. Sirtiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996; 45: 1661-1669.

10. Gitlin N, Julie NL, Spurr CL, Lim KN, Juarbe HM. Two cases of severe clinical and histologic hepatotoxicity associated with troglitazone. *Ann Intern Med* 1998; 129: 36-38.
11. Wagstaff AJ, Goa KL. Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002; 62 (12): 1805-1837.
12. Gillies Ps, Dunn CJ. Pioglitazone. *Drugs* 2000; 60: 333-343.
13. Boyle PJ, King AB, Olansky L, Marchetti A, Lau H, Magar R, Martin J. Effects of pioglitazone and rosiglitazone on blood lipid levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: retrospective review of randomly selected medical records. *Clin Ther* 2002; 24: 378-396.
14. Chilcott J, Tappenden P, Jones ML, Wight JP. A systematic review of the clinical effectiveness of pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2001; 23: 1792-1823.
15. Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, Yan Y, Patwardhan R, Freed MI. Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and postprandial glucose in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 278-284.
16. Holmann RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 960-964.
17. Segal P, Feig PU, Scherthaner G. The efficacy and safety of miglitol therapy compared with glibenclamide in patients with NIDDM inadequately controlled by diet alone. *Diabetes Care* 1997; 20: 687-691.
18. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, Ryan EA, Tan MH, Wolever TM. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994; 121: 928-935.
19. UKPDS Group. Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirements for multiple therapies. UKPDS 49. *JAMA* 1999; 281: 2005-2012.
20. Herman LS, Schersten B, Bitzen PO. Therapeutic comparison of metformin and sulphonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994; 17: 1100-1109.
21. Wolffenbuttel BH, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN. Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2000; 17: 40-47.
22. Scheider R, Egan J. Combination therapy with pioglitazone and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48 (Suppl 1): A117.
23. Johnston PS, Coniff RF, Hoogwerf BJ. Effects of the carbohydrate inhibitor miglitol in sulphonylurea-treated NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 20-29.
24. Moses R. Repaglinide in combination therapy with metformin in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107 (suppl 4): S136-139.
25. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1695-1702.

26. Einhorn D, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin therapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2000; 22:1395-1409
27. Pallardo LF. Tratamiento insulínico. *Medicine* 2000; 8(29) 1047-1053.
28. Skyler JS. Insulin therapy in type II diabetes. *Postgrad Med* 1997; 101: 85-96.
29. Slama G. The insulin sparing effect of metformin in insulin-treated diabetic patients. *Diabet Metab* 1991; 17: 241-243.
30. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 1996; 156: 259-264.
31. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB, Hoogwerf BJ, Hunt JA. A double-blind-placebo-controlled trial evaluating the safety and efficacy of acarbose for the treatment of patients with insulin-requiring type II diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 928-932.
32. UK Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). *BMJ* 2000; 321: 405-412.
33. Cooper ME. Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic neuropathy. *Lancet* 1998; 352: 213-219.
34. American Diabetes Association. Position Statement: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21 (suppl.1): S36-39.
35. Members of the NCEP Expert Panel. 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. *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
36. Caputo GM, Joshi N, Weitekamp MR. Foot infections in patients with diabetes. *Am Fam Physician* 1997; 56: 195-202.

Intervención múltiple de prevención y tratamiento: objetivos específicos según los factores de riesgo cardiovasculares

F. Escobar-Jiménez*, F. Escobar Gómez-Villalba***, P.J. López-Ibarra**, M.M. Campos-Pastor†.

* *Jefe de Servicio. Catedrático de Medicina.*

** *Adjunto Clínico.*

*** *Becario del Departamento de Medicina.*

† *Profesora Titular. Departamento de Medicina.*

Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica

Hospital Universitario San Cecilio

Facultad de Medicina de Granada.

10

Introducción

Los elevados costes sanitarios, más que la alarma de presentación de la diabetes tipo 2, posiblemente estén cambiando los intereses sociales y político-sanitarios hacia posturas más reales, aunque todavía queda por reflejar en la esfera de la medicina, y más concretamente, en la de los especialistas que deben tratar integralmente al paciente diabético, los cometidos y la preocupación hacia una prevención posible, hacia un tratamiento precoz, y, por supuesto, hacia la dirección sobre una terapéutica múltiple, que hoy conlleva el acompañamiento profesional de este paciente que, a lo largo de la historia natural de su enfermedad, se va a ir deteriorando por un escaso control global de sus factores de riesgo, inherentes a su enfermedad metabólica, a su sistema vascular y también al sistema nervioso.

Es precisamente esta segunda parte de la enfermedad la que hace aflorar la lesión desde una “indeseada” fase de no-diagnóstico de diabetes, que en un momento coincidió en el individuo junto al diagnóstico clínico, en la que ya se presenta una complicación micro-macrovascular. Además, esta situación se combina con la cada vez más dramática situación del diabético, que aparente y socialmente está en un estado de buen control metabólico, pero hace con-

fluir ciertos factores de riesgo sobre su natural estilo de vida (unas veces modificables y otras adquiridas), para que nuestro paciente diabético, de más de 10 a 25 años de evolución, ya se presente en la mayoría de los estudios como portador de una neuropatía, una nefropatía, una enfermedad vascular periférica o una retinopatía diabética, por nombrar algunas de las complicaciones más frecuentes^{1,2}.

En este punto algunas preguntas: ¿qué características tendrá la prevención? ¿Esta prevención se debe iniciar como parte de la terapéutica? ¿Qué objetivos debemos priorizar en nuestros diabéticos? ¿Dirigidos hacia la terapéutica múltiple de alguno o de todos los factores de riesgo cardiovasculares?

Hoy nos centraremos en estas intenciones, realizándolas desde el punto de vista clínico y a la luz de los consensos y trabajos de las sociedades científicas profesionales, hacia los cuales nos dirigimos, aunque todavía no estemos de acuerdo ante puntos de vista de trabajo interdisciplinario para abordar la mayor parte de estos objetivos^{3,4}.

Intervención múltiple en la prevención

Sin dirigir ninguna tentativa de abordaje hacia los complejos caminos de la dependencia genética, cuya discusión sin duda está presente en el paciente diabético, nuestro interés va a estar centrado en el cúmulo de otros puntos de interés que acompañan, incluso en “fases silentes” de la vida del diabético, a veces todavía presentes en la discusión clínica, de hasta cuando se debe investigar para su diagnóstico⁵.

Dos situaciones: a) la persona es portadora en primer grado de unos antecedentes de diabetes tipo 2, o suma menos de 2 riesgos, hacia los que a continuación detallamos.

En estos casos y en consideraciones a este tipo 2 de diabetes, se debe conjuntar en su historia clínica, si tiene más de 45 años, si su IMC es > 27 (kg/m^2), si su índice de la cintura es para la mujer mayor de 85 cm y para el hombre mayor de 102 cm. Junto a estos marcadores de lo que debemos llamar ya situación de “pre-enfermedad”, habría que unir la inactividad física, la tensión arterial $> 140/90$ mm de Hg, el LDL colesterol > 130 , el HDL < 35 mg/dl, y los triglicéridos > 200 mg/dl.

Se debe completar este panorama de riesgo con un interés mayor si cabe hacia la prevención, preguntando los antecedentes de diabetes gestacional en la mujer,

o del síndrome de ovarios poliquísticos, o si en algún momento cualquier examen médico lo identificó como portador de una intolerancia a los hidratos de carbono. Su definición partió de este consenso, su discusión siempre podrá ser más amplia^{6,7}.

Englobados hoy muchos de ellos entre el contexto del síndrome metabólico, todavía no declarada la diabetes clínica, nuestro papel directo es muy claro pero de extraordinaria dificultad, por la gran resistencia de un sujeto aparentemente normal a realizar alguna medida preventiva.

Resumiríamos en la tabla 1 el trabajo profesional de educadores, posiblemente en las escuelas y en las familias, en la enseñanza media y universitaria, en el diario vivir del profesional que va a necesitar nuestras recomendaciones⁸⁻¹⁰.

Manuales de dieta y recomendaciones muy exhaustivas en el estilo de vida nos hacen perder desde la asistencia primaria, la privada o los chequeos rutinarios de las empresas a estos pacientes, y en el contexto de objetivos realizables, debemos conjuntar éstos como prioritarios y naturalmente deben ser mantenidos y revisados antes de que se inicie la complicación microvascular, si es que este paciente es portador de factores de riesgo (F de R), múltiples para la enfermedad cardiovascular.

En la situación b) nuestro paciente a tratar ya ha sido diagnosticado de una diabetes tipo 2, o de una intolerancia hidrocarbonada, o tal vez aparece con una glucemia basal alterada. En nuestra primera actuación, la terapéutica está en confirmar esta situación metabólica. Para la mayoría de las ocasiones, nuestras medidas van encaminadas al tratamiento de un síndrome metabólico⁶.

En este caso el tratamiento es múltiple y forzosamente variado. La coexistencia con una resistencia a la insulina conlleva por primera vez la posibilidad de intervención con la utilización de ciertos fármacos. En el caso anterior existía algún componente del síndrome metabólico. En este caso ya tenemos dos o más componentes del mismo. Muy posiblemente se estén iniciando fenómenos de disfunción endotelial, que el clínico intuye que ya nos debe hacer sospechar el inicio de una enfermedad microvascular en nuestro paciente con este tipo 2 de diabetes.

En la tabla 2 resumimos esquemáticamente la cascada terapéutica recomendable. Como se observará, la situación clínica debe ser recogida y el paciente profesionalmente catalogado. Ya se deben iniciar las medidas higiénico-dietéticas, ya hay que comenzar de forma inmediata con la inclusión de biterapia o

Tabla 1. Recomendaciones generales hacia la población de riesgo para la diabetes tipo 2

- Dieta tradicional. Hidratos de carbono complejos, fibra (ensaladas, frutas), legumbres, proteínas, grasa total día inferior a un 30% de la dieta
- Consumo de colesterol inferior a 300 mg/día
- Ejercicio diario, no competitivo en sus primeras fases, variado, divertido, orientado profesionalmente
- Mantenimiento del peso entre 23-25 de IMC, con índices de cintura: hombre < 102 cm; mujer < 85 cm
- Exclusión de tabaco, ingestas elevadas de alcohol, hidratos de carbono no refinados por sistema alimentario

triterapia, mediante fármacos que protejan o tal vez hagan regresar, en algunos casos, la “forma” de diabetes o intolerancia detectada.

Como se habrá comentado en otras partes de esta obra, si el tratamiento múltiple (y las medidas higiénico dietéticas-ejercicio son unas terapéuticas reales e importantes) se instaura, puede acontecer desde la no aparición de la diabetes esperada hasta la reversión hacia una intolerancia a la glucosa, o desde ésta hacia la normalidad hidrocarbonada^{11, 14}.

Concretando aún más, en primer lugar el ejercicio ya ha demostrado en grandes estudios la “no aparición-prevención” de la diabetes, con esquemas de estilo de vida concretos, muy asequibles y continuados, y en segundo lugar también han demostrado no aparición de la diabetes con respecto a su grupo control, en el curso del tratamiento, fármacos como los IECA (Ramipril), los ARA-II (Losartan, Ibersartan), en la batería general de anti-hipertensivos, o la metformina y la acarbosa, entre los utilizados con agentes sensibilizantes para la acción o la absorción, y entre los que no se excluyen la pioglitazona o la rosiglitazona, ya que pudieran ofrecer los mismos efectos en los estudios que están ahora mismo en curso en grandes series^{11, 12, 15, 16}.

Objetivos directos según los factores de riesgo cardiovasculares en el diabético

El paciente con diabetes tipo 2, como se ha señalado en otras partes de esta obra, tiene el enorme *handicap* de unas cifras mínimas asequibles, según presente o no presente una microangiopatía o una macroangiopatía. El fantasma

Tabla 2. Recomendaciones de intervención múltiple en el paciente con diabetes tipo 2, en el contexto del síndrome metabólico, sin complicaciones vasculares

- a) Historia clínica y exploración física. Identificación cualificada del proceso
- b) Antecedentes personales y familiares. Diabetes y grados de afectación. Detallar los del tabaquismo, el consumo de alcohol, el grado de ejercicio y la hipertensión arterial
- c) Uso de estrógenos, historia sexual, menopausia, enfermedad tiroidea e higiene de alimentación habitual
- d) Trasladar el cálculo calórico diario a menús realizables, dependientes del IMC, que oscilen según edad y actividad física, entre las 1.000 y 2.000 calorías, con aproximado reparto de un 50% de hidratos de carbono, 20% de proteínas y un 30% de grasas
- e) Empleo, después de la valoración, de fármacos inhibidores de la absorción postprandial de glucosa exagerada, de hipotensores protectores de la función residual pancreática, de hipolipemiantes efectivos y de agentes sensibilizantes para la insulina, en el caso que se vaya considerando

obligatorio de la polifarmacia y la adherencia continua a una ingesta múltiple de fármacos lo acompaña de una forma permanente.

En la tabla 3, de forma muy actualizada, la Asociación Americana para el Estudio de la Diabetes resume objetivos de control múltiple muy ajustados.

- a) *El paciente hipertenso*. En primer lugar debe asociar el normopeso y al ejercicio, la restricción de sal y la reducción del tabaco.

Sus cifras, vigiladas en el contexto del tratamiento de la diabetes, se deben seleccionar de existir micro-macroalbuminuria, un tratamiento precoz con un IECA o con un ARA II, entre las sugerencias derivadas de los grandes estudios publicados, aunque sean curiosamente revisados y actualizados según el tipo de intervención terapéutica aconsejado^{17, 18}.

Desde una fase de no-utilización de fármacos, la realidad impone que criterios tan estrictos de control tensional obliguen a la biterapia con diuréticos a bajas dosis (tiazidas) y a valorar, en caso final, las opciones de una triterapia sobre las bases de utilización de los Ca-antagonistas en la vida diaria del diabético.

En este punto, los objetivos de valoración continua y reglada de iones, creatinina, aclaramiento, etc., se deben conjuntar con TA < 130/85 mm Hg junto a la alternancia o la elección de los beta-bloqueantes. El UKPDS-Hipertension Study no mostró diferencias al comparar un IECA con un beta-bloqueante, aunque estos pacientes aumentaron más de peso, y al mismo tiempo se reducía la mortalidad en las fases en que los diabéticos ya habían tenido un infarto de miocardio^{19,20}.

Sí hay que señalar que la elección de un IECA, pero sobre todo de un ARA-II (estudio micro-HOPE, estudios LIFE y RENAL), retrasó la progresión de la nefropatía y la nueva aparición de los eventos cardiovasculares esperados^{12,14}.

Dos estudios, (HOT Study y Systolic Hypertension in Europe, Sist.-Eur), con la combinación de un IECA, beta-bloqueantes y diuréticos, añadidos a un Ca-antagonista, tampoco fue asociado en los diabéticos un incremento de la morbilidad cardiovascular, aunque el IECA y los beta-bloqueantes pudieran ser superiores a los Ca-antagonistas en una primera fase de actuación, para reducir la incidencia de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca¹⁵⁻¹⁷. La “rama” con β -bloqueantes, que podía ser lógica, en un estudio tan complejo como reciente, el ALLHAT, ha sido suspendida en estos pacientes por los comités de seguridad en el seguimiento del ensayo.

Los objetivos precisos y resumidos en este apartado deberían recoger y obligarnos a vigilar objetivos más amplios y ambiciosos: progresión de la nefropatía, reducción de la albuminuria, disminución de la morbi-mortalidad cardiovascular y estabilización (junto a otras medidas) de la retinopatía del diabético hipertenso^{16,17}.

- b) *El paciente hiperlipémico*. Hay que resaltar que no existe todavía ningún estudio en diabéticos que, usando algún fármaco hipolipemiente, se haya valorado la evolución, o la regresión de la enfermedad vascular. Existen subestudios que, naturalmente, incluyen a diabéticos, que nos ofrecen algunas evidencias muy interesantes^{19,21}.

En la tabla 3, en la que se recogen los objetivos deseables, también se incluyen otras dificultades: Nuestro paciente con múltiples factores de riesgo, que seguramente no sigue ninguna medida higiénico-dietética, ya puede estar ingiriendo diariamente al menos dos fármacos. En el curso de esta descripción ya incluirá más opciones casi obligatorias.

Tabla 3. Resumen de las recomendaciones sugeridas para el control metabólico

Hb.A1c:	< 7%
Glucemia preprandial:	90-130 mg/dl
Glucemia postprandial:	< 180 mg/dl
Tensión arterial:	< 130/80 mm de Hg
LDL-Colesterol:	< 100 mg/dl
HDL-Colesterol:	> 40 mg/dl
Triglicéridos:	< 150 mg/dl
Colesterol total:	< 200 mg/dl

Para el aumento del colesterol, los primeros ensayos con sinvastatina reducen la enfermedad coronaria (CHD) y la mortalidad total en diabéticos que ya tenían CHD previamente. La pravastatina, en el estudio CARE, también ofrece esta reducción en diabéticos con elevación de LDL y CHD previa. Otros nuevos estudios con atorvastatina y nuevos reductores de la HMG CoA-reductasa también están ofreciendo resultados muy llamativos^{21,22}.

Objetivos concretos, flexibilidad en buscar la dosis máxima para cada fármaco. La recogida exhaustiva de las comorbilidades del paciente con diabetes debe hacernos más agresivos en la búsqueda de objetivos de control metabólico, dadas las expectativas y a pesar del precio, en cuanto a buscar los estándares de la salud a largo plazo.

Se puede añadir que la hiperlipemia combinada o la hipertrigliceridemia, muy frecuentes (¿o más?), en el diabético tipo 2 tiene dos fármacos muy estudiados, gemfibrozil y fenofibrato, que ya demuestran reducción de eventos cardiovasculares y, en el último caso, modificaciones sobre la imagen obtenida en pacientes con lesiones coronarias^{19,22,24}.

Nuestro paciente debe ser vigilado en su función renal y enzimas musculares, además de intentar globalizar la terapéutica hacia los límites recomendados, de TGL y HDL, presentados y resumidos en la tabla III. Es frecuente la asociación a una estatina, y los factores que nos obligan a ello, al menos en la experiencia general, es que los pacientes siguen subiendo su IMC, no hacen ejercicio, la ingesta variada de alimentos no recomendables, el consumo de tabaco y alcohol sin moderación, una regla indeseable.

Tabla 4. Criterios de Racionalización terapéutica para el control metabólico en Diabéticos con intervención múltiple.

FASE 1ª.-	Acarbosa
	Glitazonas
	Biguanidas
	Glinidas
FASE 2ª.-	Sulfonilureas de 3ª generación
	Combinadas con las anteriores
	Formulaciones
FASE 3ª.-	Insulinoterapia intensiva

Ahora nuestro paciente, por tanto, ya debe ingerir dos o tres hipotensores, 1 ó 2 hipolipemiantes. Hay que añadir un antiagregante, aspirina a bajas dosis, y..., ¿quién no añade un inhibidor de la bomba de protones para proteger ya la mucosa gástrica?

- c) *El paciente con nefropatía.* Este paciente, resumidamente, ya es hipertenso y, además, aumenta sus niveles de LDL colesterol, con elevación progresiva de TGL y descenso de HDL. El peligro de aceleración de los procesos arterioscleróticos, la presentación brusca de eventos cardiovasculares y la llegada a una insuficiencia renal (ESRD) no son deseables¹³.

Por tanto las recomendaciones son más precisas, y van encaminadas al uso más estricto de la dieta, con reducción de las proteínas (0,6 gr x kg-1 x día), siendo límites en las etapas previas cantidades por debajo de 0,8 g. El que son muy difíciles de mantener, y la baja calidad de vida, ensombrecen el seguimiento dietético. Si el uso de biterapia o triterapia hipotensora, sobre las bases de un IECA o un ARAII, con un diurético tiazídico de inicio, pueden ser suficientes; con dosis mayores que al comienzo de la terapia, nos encontramos con que las estatinas no están limitadas pero sí los fibratos cuando la creatinina supera los rangos de 1,2-1,5 mg en el chequeo de seguimiento^{13, 25-27}.

El uso de fármacos para el control metabólico de la diabetes

El paciente es de alto riesgo. El control metabólico se dice que tiene un papel “secundario” cuando se habla de una sola complicación microvascular. ¿Y las

demás? ¿Y las que se están iniciando? El control metabólico debe constituir un objetivo primordial y el estándar “oro” de la Hb A1c < 7% debe ser una búsqueda permanente. En el paciente con múltiples factores de riesgo, generalmente con lesión microvascular presente, la Hb.A1c < 7% no es sino un “acompañante” más del control metabólico exigible. Ampliaremos brevemente esta noción.

Existe la idea extendida de que el colesterol alto o los triglicéridos con descenso del HDL deben ser patrimonio terapéutico sólo del hipolipemiente. En absoluto es así. Muchas veces adolecemos de una excesiva lentitud, en los mismos escalones de atención sanitaria, por instaurar o buscar un rápido y mantenido control metabólico²⁶.

Si el paciente no llega a controlar el aumento de LDL-colesterol y su nueva situación de riesgo lo requiere en cifras inferiores a 100 mg/dl (diabetes tipo 2, nefropatía, CHD...), el uso de una estatina a doble y triple dosis, junto a un ARA II que ya hemos doblado en dosis, con un diurético y un antagonista del calcio, tiene que seguirse de una rigurosa revisión de su estilo de vida, de su entorno familiar, y plantear tratamiento con una insulinoterapia “eficaz o intensiva”: Perder el miedo al uso de las mezclas de insulina NPH + rápida, en dos dosis (desayuno y cena), y suplementar comida y merienda con dosis bajas de insulina rápida. En general la ADA recomienda que, ante la presencia de elevación de TGL, o ante una hiperlipemia combinada, independientemente del uso de fenofibrato o de gembifrozil, el control metabólico debe ser un objetivo de actuación prioritario y mayor^{28,30}.

Como apuntamos en la tabla 5, si el paciente complejo necesita intervención múltiple, los objetivos de control para el portador de una enfermedad vascular (PVD o enfermedad vascular periférica, CVD o enfermedad cardíaca, CHD o enfermedad coronaria) necesitan ser rigurosos.

Nuestro paciente ya puede estar tratándose con 6 o 7 fármacos, no hay que olvidar que sugerimos el uso de aspirina precozmente, y que ya nuestro paciente pudiera tener una indicación con aminotriptilina, pues es portador de una neuropatía dolorosa, que sigue siendo una complicación precoz y mal estudiada en estos pacientes, cuya calidad de vida hay que mejorar con el intento enérgico de tratar “este dolor”.

El enfermo como resumen nos exige una alta cualificación. La atención interdisciplinaria, si no es coordinada, obviamente no conseguirá sus objetivos de control; además desconcertará al paciente y a su familia, aumentará complicaciones y gasto de forma rápida y no deseable para ninguna de las partes.

Tabla 5. Objetivos de control en pacientes con enfermedad vascular presente

	Nivel de inicio	Nivel de objetivos	Lesión renal: Propuesta
Pacientes con CHD, PVD o CVD	LDL: > 100	LDL < 100	LDL: 80-100 mg/dl
	TA: 140/90	TA < 130/85	TA: 120/80 mm Hg
	TGL: < 200	TGL < 150	TGL < 150 mg/dl
	HDL: 35-40	40-59	> 60 mg/dl
	Microalbuminuria:+	< 30	< 30 mg/24 h
	Glucosa post-prandial: < 180	< 145	< 145 mg/dl
	Hb.A1c: 7,5-8%	< 7	< 6,5 %

El concurso de endocrinólogos expertos en diabetes que conozcan y se acerquen al área de cardiología y neurología. Que compartan con nefrólogos y con las unidades o áreas de encamación especializada, una atención hospitalaria, una fluidez de relación profesional y humana, que aunará los teóricos criterios de control múltiple, en una dirección objetiva y eficaz^{19,31,33}.

Consensos y criterios que incluyan, como otros³², programas intensivos de educación hacia estos pacientes, muy complicados y cada vez más frecuentes, serán bienvenidos siempre que pacientes, familias y no sólo los propios profesionales, estemos dispuestos a seguirlos, junto a una Sanidad Pública que nos acompañe eficazmente en el tratamiento multidisciplinario de pacientes diabéticos con múltiples complicaciones.

El hospital y el paciente diabético con múltiples complicaciones y riesgos

El paciente con diabetes tipo 1 de larga evolución y el portador de una diabetes tipo 2, como decimos en estas orientaciones, ya complicados, con frecuencia se envían al complejo hospitalario para, o bien ser ampliados los estudios sobre sus complicaciones, o bien para atender las demandas de mejor atención y control metabólico de pacientes, familias o el mismo médico que lo atiende.

En el otro punto de la balanza, el médico se enfrenta muchas veces a pacientes de muy baja motivación, otros portadores de complicaciones irreversibles, cada vez más otros numerosos en la soledad social y el abandono, y la nueva generación de jubilados “precoces” o los inmigrantes, con patologías psicológicas asociadas a la situación social en la que ellos se ven ahora inmersos.

Aconsejemos y reforcemos las medidas de ciertas sociedades, como la ADA, para estas intenciones³⁴. Nuestras recomendaciones, por tanto:

- 1) Siempre que exista una complicación aguda, derivada de su complicación: Evento cerebral, cardiovascular o periférico de compromiso grave.
- 2) Reiterado mal control y complicaciones cardiovasculares, renales y neurológicas en progresiva evolución.
- 3) Presencia de cuadro febril o infección de origen desconocido, punto de partida de hiperglucemia persistente y necesidades mayores de insulina que, además, va a requerir una antibioterapia específica.
- 4) Planteamientos programados o espontáneos de cirugía general o especializada.
- 5) Cuadros muy puntuales de presentación brusca y relativos a un ACV, un IAM, una instauración de tratamiento programado de una insuficiencia renal en fases terminales, o una cirugía reconstructora vascular.
- 6) En general, los comas hiperosmolares, en fases iniciales, como los cetoacidóticos, en estos pacientes son derivados más de su propio abandono y escasa adherencia que de una “espontánea aparición” de esta complicación.
- 7) Por último, atendiendo al control metabólico: la persistencia de hipoglucemias de repetición, hiperglucemias y alteraciones bruscas del volumen circulante, y los portadores de patología digestiva por enteropatía avanzada.

Nuestra recomendación final es que sí debemos ser restrictivos, pero coherentes: el ingreso de pacientes de alto riesgo por sus complicaciones, aquellos que lo hagan, incluso por ser portadores de factores “contundentes” para su control y su tratamiento, deben acudir y conectarse con nosotros, con sus familiares cercanos a su convivencia, y donde busquemos una continuidad educativa y un soporte asistencial a nuestras indicaciones terapéuticas y generales^{8,9}.

Bibliografía

1. Eastman RC, Cowie CC, Harris MI. Undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovascular risk. *Diabetes Care* 1997; 20:127-128.
2. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 124 years. *Diabetes Care* 1999; 22:233-240.
3. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:S5-S10.
4. Role of Organizational factors in poor blood pressure control in patients with type 2 Diabetes. The QuED Study Group-Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes. *Arch Intern Med* 2003; 163:473-480.
5. Stern MP, Williams K, Haffner SM. Do we need the oral glucose tolerance test to identify future cases of type 2 Diabetes? *Diabetes Care* 26:940-941, 2003.
6. Ascaso JF, Blázquez E, Cabezas J, Carmena R, Escobar-Jiménez F, Fernández-Real JM, Gabriel R, Gomis de Barberá R, Grande C, Herrera-Pombo JL, Pallardo Sánchez LF, Vilalta P, Ricart W, Rovira A, Zorzano A. La resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes mellitus tipo 2. Consenso del Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes. Coord. Prof. M. Serrano Ríos. Medicina Clínica; Ed. DOYMA, 2002. ISBN: B-36.832-02.
7. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic síndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26:575-581.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003, 26:S33-S50.
9. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002; 25:148-198.
10. Tariq SH, Karcie E, Thomas DR, Thomson K, Philpot C et al. The use of non-concentrated-sweets diet in the management of type 2 diabetes in nursing homes. *J Am Diet Assoc* 2001; 101:1463-1466.
11. Heart outcomes prevention evolution study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253-259.
12. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the losartan intervention for end-point reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:1004-1010.
13. Brenner B, Cooper E, Dick de Zeeuw et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. For the RENAAL Study Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345:861-869.
14. por el STUP-NIDDM Trial Research Group, Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbosa en la prevención de la diabetes mellitus tipo 2: el estudio aleatorizado STOP-NIDDM. *Lancet* 2002;359:2072-2077.
15. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular

- complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317:703-713.
16. Reducing Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes. CG. Solomon. *N Engl J Med* 2003; 348:457-459.
 17. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adults patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:134-147.
 18. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kid Dis* 2000; 26:646-661.
 19. Gade P, Vedel P, Larsen N. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. GVH. Jensen et al. *N Engl J Medic* 2003; 348:383-393.
 20. Treatment recommendations of the National Cholesterol Education Program Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in children and adolescents. Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; 89(Suppl):525-584.
 21. Executive Summary of the Third Report on 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; 285:2486-2497.
 22. Herman WH, Alexander CM, Cook JR, Boccuzzi SJ et al. Effect of simvastatin treatment on cardiovascular resource utilization in impaired fasting glucose and diabetes: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Diabetes Care* 1999; 22:1771-1778.
 23. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:160-178.
 24. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, et al. When to start cholesterol lowering therapy in patients with coronary heart disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association task force on risk reduction. *Circulation* 1997; 95:1683-1685.
 25. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol: Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:410-418.
 26. The prevention or Delay of type 2 Diabetes. American Diabetes Association National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. *Diabetes Care* 2003; 26:S62-S69.
 27. Diabetic Nephropathy. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2003; 26:S94-S98.
 28. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: An independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 87:978-982.
 29. Efficacy of atenolol and captopril in reducing the risk of macrovascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317:713-720.
 30. Sacks FM, Tonkin AM, Craven T, Pfeffer MA, Shepherd J, et al. Coronary Heart Disease in Patients with low LDL-Cholesterol. Benefit of Pravastatin in Diabetics and

Enhanced role for HDL-Cholesterol and Triglycerides as risk factors. *Circulation* 2002; 105:1424-1428.

31. Pouwels MMM, Tack CJ, Hermust AR, Lutterman JA. Treatment with intravenous insulin followed by continuous subcutaneous insulin infusion improves glycaemic control in severely resistant Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 20:76-79, 2003.
32. Arnett DK, McGovern PG, Jacobs DR, Shahar E et al. Fifteen-year trends in cardiovascular risk factors (1980-1982 through 1995-1997). The Minnesota Heart Survey. *Am J Epidemiol* 2002; 156:929-935.
33. Clinical challenges for more widespread therapy of lipids to treat and prevent coronary heart disease. The new national cholesterol education program guidelines. *Arch Intern Med* 2002; 162.
34. Hospital Admission Guidelines for Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2002; 25:S109.



Respuestas que importan.