

BIBLIOTECA DE LA



Sociedad Española de Diabetes

3

DIABETES
MELLITUS
Y ENFERMEDAD
CARDIOVASCULAR

Coordinador
Juan F. Ascaso

Grupo de trabajo de Diabetes mellitus
y Enfermedad cardiovascular

DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

*Grupo de trabajo de Diabetes mellitus
y Enfermedad cardiovascular de la
Sociedad Española de Diabetes (SED)*

Coordinador
Juan F. Ascaso

Coordinadora de la Biblioteca SED: Ana Chico. Vocal de la Junta Directiva de la SED. Coordinadora de los Grupos de Trabajo

Edita:



©2007 Sociedad Española de Diabetes (SED)

©2007 Ediciones Mayo, S.A.

Aribau, 185-187 / 08021 Barcelona

Segre, 29 / 28002 Madrid

ISBN: 978-84-96537-77-4

84-96537-77-3

Preimpresión: M4 Autoedición Asociados, S.L.

Depósito legal: B-49.306-06

Impresión: Press Line

Impreso en España-*Printed in Spain*

Foto portada:

© Tomasz Markowski

Reservados todos los derechos. No se puede reproducir ninguna parte de esta publicación, ni almacenarla en un sistema recuperable, ni transmitirla por ningún medio electrónico, mecánico, fotocopiado, en discos, ni de cualquier otra forma, sin la previa autorización escrita de los propietarios del *copyright*.

El empleo de los nombres registrados, marcas registradas, etc., en esta publicación, no significa –incluso en ausencia de declaración explícita– que tales nombres están exentos de las leyes y reglamentos protectores pertinentes y que por tanto pueden emplearse libremente.

Responsabilidad de productos: el editor no puede garantizar los datos sobre posología y aplicaciones de los medicamentos indicados en este libro. En cada uno de los casos, el usuario tiene que comprobar su precisión consultando otra literatura farmacéutica.

www.edicionesmayo.es



Grupo de trabajo de Diabetes mellitus y Enfermedad cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED)

*Esperanza Aguillo Gutiérrez
Eloy Álvarez Suárez
David Araujo Vilar
Juan F. Ascaso Gimilio
Antonio Becerra Fernández
Fernando Luis Calvo Gracia
Rafael Carmena Rodríguez
Francisco Carramiñana
Barrera
Nieves Carretero Rodrigo
Daniel Cepero García
Pedro Conthe
Fernando Escobar-Jiménez
Juan Antonio García Arnés
Alberto Goday
Diego Gómez Reyes
José Miguel González
Clemente*

*Cristina Hernández Herrero
Antonio Hernández Mijares
Emilio Herrera Castellón
José M^a Ibarra Rueda
Amparo Meoro Avilés
Angel Merchante Alfaro
Jorge Navarro
Juan C. Pedro-Botet
Antonio Pico Alfonso
Gonzalo Piédrola Maroto
José T. Real Collado
Juan Rubies Prat
Pedro Segura Luque
Manuel Serrano Ríos
José Soriano Palao
Antonio Vicente Casanova*

Sociedad Española de Diabetes (SED)

Junta Directiva

Presidente. *Dr. Ramon Gomis*

Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

Vicepresidente 1º. *Dr. Luis Castaño*

Hospital de Cruces. Bilbao

Vicepresidenta 2ª. *Dra. Adela Rovira Loscos*

Fundación «Jiménez Díaz». Madrid

Secretaria. *Dra. Lucrecia Herranz*

Hospital «La Paz». Madrid

Vicesecretario. *Dr. Juan Emilio Feliu Albiñana*

Institut de Recerca. Hospital «Vall d'Hebron». Barcelona

Tesorero. *Dr. José Manuel Fernández-Real*

Hospital «Josep Trueta». Girona

Vocal 1ª. *Dra. Sara Artola*

Centro de Salud Loranca. Fuenlabrada (Madrid)

Vocal 2ª. *Dra. Ana Chico Ballesteros*

Hospital Cruz Roja «Dos de Maig». Barcelona

Vocal 3º. *Dr. Alberto Moreno*

Centro Hospitalario de Jaén

Vocal 4º. *Dr. Josep Franch Nadal*

ABS Raval Sud-ICS Drassanes. Barcelona

Vocal 5º. *Dr. Alfonso López Alba*

Hospital Universitario de Canarias. Tenerife

ÍNDICE DE AUTORES

- **Esperanza Aguillo**
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa». Zaragoza
- **Juan F. Ascaso**
Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. Departament de Medicina. Universitat de Valencia
- **Antonio Becerra**
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital «Gregorio Marañón». Madrid
- **Fernando L. Calvo**
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa». Zaragoza
- **M.^a Mar Campos**
Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico «San Cecilio». Hospital Universitario. Granada
- **Rafael Carmena**
Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. Departament de Medicina. Universitat de Valencia
- **Francisco Carramiñana**
Centro de Atención Primaria de San Roque. Badajoz
- **Fernando Escobar-Jiménez**
Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico «San Cecilio». Hospital Universitario. Granada

- **Alberto Goday**
Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario del Mar.
Barcelona
- **Antonio Hernández Mijares**
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario «Dr. Peset». Valencia
- **Emilio Herrera**
Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular.
Universidad San Pablo–CEU. Madrid
- **José M. Ibarra**
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clínico de San Carlos. Madrid
- **Ángel Merchante**
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital «Lluís Alcanyis». Játiva
- **Manuel Muñoz Torres**
Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico «San Cecilio».
Hospital Universitario. Granada
- **José T. Real**
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Unidad de Lípidos
y Arteriosclerosis. Hospital Clínico Universitario. Valencia.
Departamento de Medicina. Universidad de Valencia
- **Pedro Rozas**
Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico «San Cecilio».
Hospital Universitario. Granada
- **Juan Rubies-Prat**
Departamento de Medicina.
Universitat Autònoma de Barcelona
- **Manuel Serrano**
Endocrinólogo

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. Prólogo

J.F. Ascaso

1

Enfermedad cardiovascular en la diabetes. Prevalencia y características

E. Aguillo, F. Calvo, F. Carramiñana

3

Hipertensión arterial

F. Escobar, M.M. Campos, P. Rozas, M. Muñoz

23

Dislipemia diabética

A. Hernández, A. Merchante, J.M. Ibarra, A. Becerra

41

Resistencia a la insulina, síndrome metabólico, embarazo y riesgo cardiovascular

R. Carmena, E. Herrera, M. Serrano, J.F. Ascaso

61

**Hiperglucemia y riesgo cardiovascular
en la diabetes.**

A. Goday, J.T. Real, J. Rubies-Prat

81

**Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular.
Recomendaciones actuales del Grupo de
trabajo «Diabetes mellitus y Enfermedad
cardiovascular» de la Sociedad Española de
Diabetes 2006**

*Grupo de trabajo «Diabetes mellitus y enfermedad
cardiovascular» de la SED*

101

Índice alfabético de materias

115

Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular.

Prólogo

J.F. Ascaso
Coordinador del Grupo de Trabajo

Este manual de la Sociedad Española de Diabetes (SED) ha sido el fruto conseguido con la ilusión de los componentes del Grupo de Diabetes y Enfermedad cardiovascular de la SED. En él se tratan diversos aspectos como la prevalencia y características de la enfermedad cardiovascular en la diabetes. Los principales factores de riesgo cardiovascular en la diabetes: la hipertensión, la dislipemia y la hiperglucemia. También hemos dedicado un capítulo a la resistencia a la insulina, síndrome metabólico y riesgo cardiovascular, y finalmente están las recomendaciones del grupo para la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, donde hemos sido novedosos en algunos aspectos como la apo B. Espero que sea de utilidad clínica a todos los que lo lean y especialmente a los socios de la SED.

Enfermedad cardiovascular en la diabetes. Prevalencia y características

E. Aguillo, F. Calvo, F. Carramiñana

Prevalencia

La enfermedad cardiovascular (ECV), que incluye cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica, constituye la principal causa de mortalidad en individuos con diabetes. Al menos el 5,2% de las muertes por ECV en Estados Unidos es atribuible a la diabetes mellitus (DM).

Se han llevado a cabo múltiples estudios que han puesto de manifiesto un aumento de la incidencia y prevalencia de cardiopatía coronaria en pacientes con diabetes mellitus tanto de tipo 1 como 2. En parte, este hecho está justificado por una mayor carga de factores de riesgo cardiovascular, entre los que se incluyen hipertensión arterial, dislipemia y obesidad. Además, en el paciente diabético se produce un trastorno del sistema de la coagulación con aumento del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) y del fibrinógeno, alteraciones de la función plaquetaria, disfunción endotelial, inflamación crónica, albuminuria y trastorno de la reactividad vascular mediada por el óxido nítrico. Más allá de estos factores, está el papel de la hiperglucemia por sí misma. En términos globales, estos múltiples factores de riesgo junto con la hiperglucemia implican un

aumento de 2-4 veces el riesgo de cardiopatía coronaria y de mortalidad de origen cardiológico en comparación con controles no diabéticos de edad y sexo similares.

El 80% de todas las muertes relacionadas con la diabetes mellitus es atribuible a las manifestaciones macrovasculares de la enfermedad, siendo la enfermedad vascular diabética la responsable del incremento de 2 a 4 veces la incidencia de enfermedad coronaria isquémica e infarto agudo de miocardio, así como del aumento del riesgo de fallo cardíaco (de 2 a 8 veces) en comparación con pacientes no diabéticos. Además, esta mortalidad es más prematura.

En los últimos 15 años se han efectuado grandes avances en el campo de la medicina cardiovascular, por lo que la tasa de mortalidad ajustada por la edad de los pacientes con enfermedades cardiovasculares ha disminuido bastante. Por desgracia, quienes padecen diabetes mellitus no se han beneficiado de estas mejoras. Según el Centro Estadounidense de Estadística Sanitaria, la tasa de mortalidad de los pacientes diabéticos ajustada por edades ha aumentado desde 1985. De forma análoga, los datos de la encuesta NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) sugieren que la tasa de mortalidad de los varones diabéticos ajustada por la edad se ha mantenido bastante uniforme en los últimos años, mientras que la tasa de mortalidad por cualquier causa, también ajustada por edades, se ha elevado en un 15,2% entre las mujeres diabéticas.

Se ha comprobado también que la intolerancia a la glucosa se asocia a una mayor mortalidad por cardiopatía coronaria. Además, Haffner et al. han demostrado en un estudio finlandés que los pacientes con diabetes mellitus, aun sin historia previa de cardiopatía isquémica, tenían el mismo riesgo de padecer episodios cardíacos que los pacientes no diabéticos con historia previa de infarto agudo de miocardio (IAM).

Una de las enfermedades más sensibles al ejercicio físico en sus aspectos preventivos y terapéuticos es la diabetes mellitus.

Características de la enfermedad cardiovascular en la diabetes

La enfermedad vascular aterosclerótica de los grandes vasos no es específica de la diabetes mellitus. Afecta principalmente a los vasos coronarios, cerebrovasculares y de las extremidades inferiores. La lesión anatomopatológica no es en nada diferente a las lesiones ateroscleróticas que aparecen en individuos no diabéticos. Sin embargo, los pacientes con diabetes mellitus parecen tener cierta predisposición a una forma más extensa y grave de aterosclerosis, siguiendo un curso más activo, lo que ha sido especialmente apreciado en las arterias coronarias.

Cardiopatía coronaria

Existe evidencia clara de que las complicaciones de la cardiopatía coronaria, entre las que se incluyen angina de pecho, IAM, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte súbita, representan una complicación importante de la diabetes tanto de tipo 1 como 2.

Angina e infarto agudo de miocardio

En los pacientes con DM tipo 1, que a menudo carecen de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, el tiempo de evolución de la diabetes es el factor pronóstico más importante de cardiopatía coronaria prematura. Dado que la diabetes tipo 1 suele iniciarse en etapas precoces de la vida, la cardiopatía coronaria puede aparecer ya en la tercera y cuarta décadas de la vida.

Por el contrario, los pacientes con DM tipo 2 presentan a menudo muchos de los factores de riesgo cardiovascular tradicio-

nales y suelen desarrollar la cardiopatía coronaria en la quinta o sexta décadas de la vida, o más tarde, a menudo tras un periodo relativamente corto desde el diagnóstico de la diabetes, o incluso en el momento del diagnóstico. No es infrecuente que la diabetes sea identificada por primera vez cuando el paciente presenta un episodio coronario.

La aparición prematura de cardiopatía coronaria en pacientes diabéticos, la presencia de enfermedad más generalizada en el momento del diagnóstico y el aumento de la morbilidad y mortalidad tras el IAM plantean la cuestión de si el proceso aterosclerótico es diferente en la diabetes. Estudios anatómopatológicos han indicado que la placa aterosclerótica de las arterias coronarias del paciente diabético se muestra morfológicamente similar a la placa existente en los individuos no diabéticos. Sin embargo, existe evidencia tanto anatomopatológica como angiográfica de que las arterias coronarias muestran una afectación más difusa y que ésta puede extenderse más distalmente en la diabetes. En los pacientes con diabetes, la cardiopatía coronaria puede asociarse a disfunción endotelial generalizada, así como a anomalías de los vasos de pequeño calibre. El hecho más importante es que los pacientes diabéticos presentan más a menudo afectación de múltiples vasos coronarios en el momento en el que se establece el diagnóstico de enfermedad coronaria o bien en el momento en el que se produce un IAM.

El curso de los episodios coronarios agudos es peor que en pacientes no diabéticos; de hecho, varios estudios han mostrado un aumento del 25-100% en la mortalidad intrahospitalaria tras un IAM en pacientes diabéticos. El aumento de la mortalidad en esta población parece estar asociado con la mayor frecuencia de choque cardiogénico e insuficiencia cardíaca. Otros factores asociados a la mayor mortalidad hospitalaria en estos pacientes son:

- El tamaño del infarto. No parece haber diferencias significativas en la mayoría de los trabajos en cuanto al nivel enzimático tras un IAM, ni con la valoración electrocardiográfica del tamaño de éste.
- Localización del infarto. Se ha descrito que el aumento de mortalidad está limitado a los pacientes con infarto anterior. Esta localización es ligeramente más común en los pacientes diabéticos.
- Aterosclerosis más extensa y difusa. Estudios autopsicos demuestran una distribución más extensa de la aterosclerosis en pacientes diabéticos que en otros individuos ajustados por edad. Esto aumenta la prevalencia del ateroma complicado con fisura de la placa y calcificación.
- Reperusión arterial espontánea y alteraciones de la hemostasia. Tanto la reperusión espontánea como la inducida farmacológicamente producen una mejoría de la función miocárdica, lo que limita el tamaño del infarto. Las alteraciones de la hemostasia y la fibrinólisis en los pacientes diabéticos podrían dificultar esta reperusión. La elevación de PAI-1, observada en pacientes con DM, se asocia con una peor reperusión tras el tratamiento fibrinolítico. Esta elevación de PAI-1 también ha sido asociada con una mayor frecuencia de reinfarcto precoz.
- Presencia subyacente de miocardiopatía diabética. Diversos trabajos han mostrado un empeoramiento de la función miocárdica tras un infarto en áreas no infartadas en pacientes diabéticos, lo cual pudiera estar justificado por la presencia de microangiopatía.
- Alteraciones metabólicas. Una posible explicación para el exceso de fallo de bomba es el efecto metabólico del déficit absoluto o relativo de insulina ante la presencia de hormonas con-

trainulares (cortisol y catecolaminas). Esto da lugar a un incremento de la glucemia y estimula la lipólisis, lo que hace aumentar los valores de ácidos grasos no esterificados, que alterarán el metabolismo miocárdico al reducir la contractilidad, incrementar el consumo de oxígeno y desencadenar la lesión isquémica. Otro posible efecto de la elevación de los ácidos grasos no esterificados puede relacionarse con la teoría de los radicales libres, ya que los diabéticos parecen ser más susceptibles a la lesión producida por estos radicales.

- Existencia de neuropatía autonómica. Los pacientes con diabetes de larga evolución con síntomas de neuropatía diabética muestran un mayor riesgo de muerte súbita e insuficiencia cardíaca congestiva mortal.

No parece haber diferencia en cuanto a trastornos de la frecuencia del ritmo cardíaco, alteraciones de la conducción u otras causas de mortalidad tras un IAM. A pesar de ello, algunas series han demostrado una mayor frecuencia de trastornos de la conducción atrioventricular e intraventriculares no mortales.

Hay dos series que sugieren que los pacientes tratados con tolbutamida y fenformina presentan un riesgo aumentado de fibrilación ventricular en comparación con los tratados con dieta o insulina; sin embargo, esto debe ser valorado teniendo en cuenta que las arritmias contribuyen poco a la mortalidad tras un IAM y que la mayoría de las series no ha encontrado relación entre el tipo de tratamiento hipoglucemiante y la mortalidad intrahospitalaria tras un episodio coronario.

Las enfermedades tromboembólicas, que también parecen ser más frecuentes en pacientes diabéticos, no contribuyen de manera significativa al aumento de la mortalidad asociada a episodios coronarios agudos en estos pacientes.

La mortalidad, de hecho, podría estar también aumentada, no sólo en la DM, sino también en individuos con otras alteraciones más leves de la homeostasis glucídica, como la intolerancia a los hidratos de carbono. Parece haber un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca izquierda y choque cardiogénico ya desde niveles de hiperglucemia en rango no diabético.

El riesgo de muerte súbita cardíaca está elevado en la DM, y de forma más acusada en el sexo femenino.

La mayoría de los trabajos comentados hace referencia a individuos con DM tipo 2, sin estudios que separen claramente las características de estos episodios en pacientes con el tipo 1. Tampoco hay datos en cuanto a la afectación de distintos grupos étnicos.

En la mayoría de los estudios no se demuestra una relación entre la duración de la DM desde el diagnóstico y la mortalidad intrahospitalaria. Al tratarse en la mayor parte de pacientes con diabetes tipo 2, es probable que hayan estado sometidos a un periodo más largo de hiperglucemia.

El nivel de hemoglobina glucosilada no se relaciona con un peor pronóstico en cuanto a la aparición de choque cardiogénico, insuficiencia cardíaca y mortalidad tras los episodios coronarios.

El pronóstico a largo plazo de los pacientes diabéticos supervivientes tras haber sufrido un IAM muestra un aumento de la mortalidad de 2 a 3 veces. La peor función ventricular izquierda es, al igual que en los pacientes no diabéticos, el factor más estrechamente relacionado con el pronóstico a largo plazo. El exceso de mortalidad a largo plazo y reinfarto parece concentrarse en las mujeres con diabetes mellitus.

Isquemia silenciosa

En los pacientes diabéticos de muchos años de evolución es más frecuente la presencia de IAM sin dolor que puede presentarse como empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, deterioro del control glucémico, vómitos o colapso vascular. Se sugiere que el IAM indoloro puede ser debido a la presencia de neuropatía autonómica. Esta elevación del umbral del dolor se ha relacionado con la afectación de las fibras aferentes de los nervios cardiacos, todo ello en relación con la presencia de neuropatía diabética. Esto ha sido demostrado en estudios necrópsicos con alteración de las fibras simpáticas y parasimpáticas aferentes cardiacas. Además, son más frecuentes los síntomas atípicos como la presentación en forma de disnea.

La prueba de esfuerzo es el método más sensible y debe ser usado para valorar la prevalencia de cardiopatía silenciosa en diabéticos. La frecuencia de ergometrías positivas en diabéticos asintomáticos de mediana edad varía del 14 al 23% en comparación con una prevalencia del 6 al 12% en individuos asintomáticos no diabéticos.

Miocardiopatía diabética

La prevalencia de insuficiencia cardiaca está aumentada en los pacientes diabéticos. El hallazgo de insuficiencia cardiaca y alteraciones de la función ventricular izquierda sugieren que es debido a miocardiopatía diabética específica. Los diabéticos asintomáticos muestran alteraciones en la relajación del ventrículo izquierdo, lo que se relaciona con la duración de la diabetes y la existencia de otras complicaciones microvasculares. Estudios con ecocardiografía Doppler han confirmado la existencia de alteraciones en la función diastólica, lo cual representa un indicador precoz de miocardiopatía en los diabéticos. Su patogénesis parece estar relacionada con la enfermedad de pequeño vaso, fibrosis intersticial, cambios microvasculares y al-

teraciones metabólicas. El papel de la hipertensión también puede ser significativo. La presencia de microalbuminuria ha sido relacionada con cambios subclínicos asociados a la miocardiopatía diabética, lo que podría justificar la mayor incidencia de complicaciones cardíacas en pacientes diabéticos con nefropatía.

Afectación del árbol cerebrovascular

El riesgo de infarto tromboembólico está aumentado en pacientes con DM incluso tras ajustar por otros factores asociados con éste. No parece haber un aumento del riesgo de infarto hemorrágico en esta población. Los pacientes con diabetes pueden tener una mayor mortalidad hospitalaria tras un infarto cerebral agudo. El pronóstico a largo plazo es significativamente peor, mostrando una frecuencia de secuelas alta, un mayor riesgo de recurrencia y una mayor mortalidad en los primeros seis meses.

Tras un accidente cerebrovascular, puede manifestarse una hiperglucemia de estrés. Estos pacientes pueden seguir un peor curso que aquellos que se mantienen normoglucémicos tras el episodio cerebrovascular. Este peor pronóstico se ha relacionado con un mayor volumen de lesión cerebral y con elevación más acusada de las concentraciones de cortisol sérico.

Afectación de las extremidades inferiores

La enfermedad oclusiva vascular se caracteriza en los pacientes diabéticos por una predilección por las arterias tibiales y peroneales, sobre todo limitada a la región entre la rodilla y el tobillo. Las arterias pedias están menos afectadas.

Como características clínicas importantes de esta afectación hay que destacar que no hay lesión oclusiva en la microcirculación que impida la revascularización tras un *by-pass*, y la enfermedad de los vasos tibiales a menudo termina en el tobillo res-

petando los vasos del pie. Estas circunstancias permiten una reconstrucción arterial distal satisfactoria.

La presentación clínica está condicionada por la frecuente presencia de neuropatía periférica. A menudo se presentan con úlceras del pie o pequeñas áreas de gangrena con niveles moderados de isquemia. Es necesario mantener una buena presión de perfusión en los puntos de presión del pie para prevenir la aparición de úlceras cuando está presente la neuropatía.

Además de la afectación de los vasos tibiales, no es inusual encontrar aterosclerosis en la región aortoiliaca manifestada como disminución de los pulsos femorales. El lugar de oclusión más frecuente tras la afectación tibial es la femoral superficial.

Diagnóstico

En los pacientes diabéticos con historia establecida de cardiopatía coronaria hay que realizar una estratificación del riesgo. Sin embargo, el reto consiste en identificar con precisión a aquellos que carecen de historia previa de un episodio isquémico y a los que no manifiestan síntomas que sugieran con rotundidad la existencia de cardiopatía coronaria, en quienes está indicado realizar pruebas adicionales.

Centrándonos en la cardiopatía coronaria, la importancia de establecer un diagnóstico precoz en fase asintomática en pacientes con diabetes radica en poder establecer programas preventivos para disminuir la morbimortalidad coronaria de estos pacientes, en instaurar tratamiento precoz y en la identificación precoz de los pacientes que precisan revascularización.

En algunas conferencias organizadas para desarrollar un consenso sobre el diagnóstico de la cardiopatía coronaria en pacien-

tes con diabetes se han establecido cuáles son las indicaciones para realizar pruebas cardiológicas en los pacientes diabéticos. Deben llevarse a cabo en las siguientes circunstancias:

- Síntomas cardiológicos típicos o atípicos
- Electrocardiograma en reposo sugestivo de isquemia o IAM.
- Enfermedad arterial oclusiva periférica o en la arteria carótida.
- Estilo de vida sedentario, edad 35 años o más e intención de iniciar un programa de ejercicio físico intenso.
- Dos o más de los factores de riesgo citados a continuación, además de la diabetes:
 - Nivel de colesterol total ≥ 240 mg/dL, colesterol LDL ≥ 160 mg/dL, o bien colesterol HDL < 35 mg/dL.
 - Presión arterial $> 140/90$ mmHg.
 - Tabaquismo.
 - Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz.
 - Microalbuminuria positiva.

a) Síntomas cardiológicos. Los síntomas típicos de enfermedad cardiológica son frecuentes en individuos con diabetes, a pesar de la aparición de isquemia silente y síntomas atípicos. Los síntomas atípicos son frecuentes con el esfuerzo e incluyen disnea, fatiga y síntomas gastrointestinales. Estas manifestaciones pueden detectarse con una historia clínica deta-

llada y a menudo justifican la realización de pruebas diagnósticas, salvo que exista una causa evidente que justifique los síntomas.

b) Electrocardiograma en reposo sugestivo de isquemia o IAM. Evidencia de isquemia silenciosa. Por ello, el valor del ECG en reposo en pacientes con diabetes es superior al de los pacientes no diabéticos. Estos casos precisan una evaluación exhaustiva.

c) Enfermedad arterial oclusiva periférica o en la arteria carótida. La existencia de historia clínica de claudicación intermitente o de accidente isquémico transitorio sugiere la presencia de enfermedad arterial oclusiva.

Para identificar enfermedad arterial oclusiva en extremidades inferiores, la palpación de un pulso tibial posterior disminuido o ausente o auscultar ruido femoral tiene una sensibilidad relativamente elevada. También puede confirmarse midiendo la presión arterial mediante el índice tobillo-brazo y posteriormente con pruebas de arteriografía.

La auscultación de soplos carotídeos puede indicar una enfermedad cerebrovascular, por lo que deben realizarse pruebas de ecografía Doppler para confirmar el diagnóstico.

La asociación entre aterosclerosis periférica y la cardiopatía coronaria justifica la realización de pruebas cardiológicas en estos pacientes, ya que se ha demostrado que la mayoría de los pacientes diabéticos con enfermedad arterial oclusiva de extremidades inferiores fallece como consecuencia de enfermedad coronaria.

d) Ejercicio físico intenso. El inicio de un ejercicio físico gradual (p. ej., caminar) como parte del tratamiento de la diabetes

no precisa pruebas cardiológicas adicionales. Sin embargo, si se va a realizar un programa de ejercicio más intenso y los pacientes tienen más de 35 años y previamente llevaban un estilo de vida sedentario, puede ser preciso realizar pruebas de esfuerzo cardiológicas para identificar a aquellos individuos con riesgo de sufrir episodios coronarios, lo que además será útil para individualizar la pauta de ejercicio.

e) Factores de riesgo. Está demostrado que los factores de riesgo tienen un efecto aditivo e incrementan sustancialmente el riesgo cardiovascular de un paciente.

En el Multiple Risk Factor Intervention Trial se ha objetivado una tasa más elevada de mortalidad cardiovascular, de aproximadamente 30-90/10.000 personas/año, cuando se suman otros dos factores de riesgo a la presencia de diabetes.

La American College of Cardiology Guidelines for Exercise testing considera que la presencia de múltiples factores de riesgo constituye una posible indicación para realizar una prueba de esfuerzo.

La prevalencia elevada de cardiopatía coronaria en personas con diabetes y la demostración de la influencia aditiva de otros factores de riesgo refuerza la recomendación de llevar a cabo pruebas de esfuerzo en personas con diabetes. Por ello, es fundamental evaluar los factores de riesgo de cada uno de los pacientes con diabetes.

En la actualidad, existe evidencia limitada entre la relación del control glucémico y los episodios cardiacos mayores. Por consiguiente, aunque un control glucémico adecuado debe ser el objetivo para todos los pacientes con diabetes, todavía está por determinar el nivel de control glucémico que incrementa el riesgo cardiológico en estos pacientes.

En un metanálisis se ha establecido que en pacientes con DM tipo 2 un incremento de la microalbuminuria predice una tasa elevada de mortalidad cardiovascular. Los pacientes con diabetes tipo 1 y nefropatía clínicamente manifiesta también desarrollan aterosclerosis generalizada. Por ello, en paciente con DM tipo 2 y tipo 1 de 35 años o más, la presencia de microalbuminuria persistente o de nefropatía clínicamente manifiesta indican la necesidad de realizar pruebas cardiológicas.

Es preciso considerar la neuropatía autonómica cardíaca, ya que existe evidencia clínica de que la neuropatía autonómica se ha asociado a un pronóstico más desfavorable en varios estudios; sin embargo, no hay suficientes datos para considerarlo un factor de riesgo cardiovascular independiente y no se incluye entre los factores de riesgo que justifican la realización de pruebas cardiológicas. Sin embargo, cuando existe evidencia concluyente de neuropatía autónoma cardíaca en un paciente de 35 años o más y con DM de larga evolución debe considerarse la posibilidad de realizar pruebas cardiológicas.

Pruebas para detectar cardiopatía coronaria

La elección de una determinada prueba cardiológica depende del objetivo para el que se realiza, de la evaluación clínica inicial del paciente, de si el paciente es sintomático o asintomático e incluso de la experiencia local con cada prueba. Las pruebas diagnósticas fundamentales son la prueba de esfuerzo con ejercicio físico, la ecocardiografía de esfuerzo y las imágenes nucleares de perfusión.

Prueba de esfuerzo, electrocardiografía durante el ejercicio físico

En pacientes que pueden realizar ejercicio físico sobre cinta rodante y en los que se espera obtener ECG interpretables durante el ejercicio físico, esta prueba permitirá detectar la inmensa mayoría de los pacientes con cardiopatía coronaria significati-

va con afectación de múltiples vasos sanguíneos, o con afectación de la arteria principal izquierda.

Una prueba completamente normal constituye un marcador de pronóstico favorable, a pesar de su sensibilidad relativamente baja para detectar patologías con afectación de un único vaso.

El tratamiento farmacológico (betabloqueantes) puede interferir en la respuesta a la prueba, por lo que lo ideal es realizarla sin tratamiento farmacológico cardiaco que pueda alterarla.

Una prueba inadecuada, es decir, aquella en la que el paciente no haya alcanzado el 85% de la respuesta prevista máxima de la frecuencia cardiaca al esfuerzo, reduce el valor predictivo de la prueba, por lo que es preciso realizar otras pruebas cardiológicas.

Imágenes de perfusión en situaciones de esfuerzo

Estas imágenes se obtienen mediante MIBI y marcación con talio o tecnecio que detectan una distribución del flujo sanguíneo cardiaco durante el ejercicio físico o la vasodilatación farmacológica.

La ventaja de esta técnica es que permite la cuantificación de las anomalías de perfusión y aporta la posibilidad de estratificar a los pacientes desde un punto de vista pronóstico. También proporciona una medición de la fracción de eyección.

En pacientes con enfermedad coronaria con afectación de un único vaso sanguíneo, la obtención de imágenes de perfusión en situaciones de esfuerzo puede mostrarse superior a la ecocardiografía de esfuerzo, mientras que ambas técnicas son similares para detectar enfermedad con afectación de múltiples vasos.

Tras un IAM, la obtención de imágenes de perfusión es superior a la ecocardiografía de esfuerzo para detectar la existencia de isquemia.

La obtención de imágenes de perfusión normales, incluso cuando se asocian a una cardiopatía coronaria angiográficamente detectable, confiere un pronóstico favorable. Por el contrario, en pacientes con angiografías coronarias normales la existencia de anomalías de perfusión pueden sugerir disfunción endotelial y una mayor probabilidad de episodios coronarios.

En casos de déficit de perfusión comparables, los pacientes con diabetes presentan tasas de episodios coronarios más elevadas comparados con no diabéticos.

En resumen, las técnicas de imágenes de perfusión resultan útiles en pacientes con diabetes, ya que proporcionan datos cuantificables e identifican a los pacientes con alto o bajo riesgo de desarrollar episodios cardiovasculares en el futuro.

Ecocardiografía de esfuerzo

La ecocardiografía de esfuerzo detecta anomalías regionales en la movilidad de la pared cardiaca inducidas por isquemia miocárdica, así como la obtención de imágenes nítidas del endocardio. En general, es preferible realizarla después del ejercicio sobre cinta rodante y sin que el paciente esté tomando fármacos. Se precisa una buena ventana acústica del paciente y un ecocardiografista experimentado.

Como se ha comentado, la ecocardiografía de esfuerzo es comparable a las imágenes de perfusión en cuanto a la capacidad de detectar cardiopatías coronarias con afectación de múltiples vasos.

En la actualidad, no hay datos suficientes para establecer un pronóstico tras realizar esta prueba en el paciente diabético.

Existen unos algoritmos de consenso para valorar qué prueba diagnóstica debe realizarse según las características del paciente (figura 1).

Seguimiento

En individuos con diabetes que no presentan cardiopatía coronaria clínicamente manifiesta, la identificación de aquellos pacientes con enfermedad oculta puede reportar muchos beneficios. En quienes se identifica enfermedad muy grave, por ejemplo, es posible llevar a cabo alguna forma de revascularización miocárdica. Asimismo, los pacientes con un grado menor de enfermedad se beneficiarán de intervenciones farmacológicas intensivas y de modificaciones en el estilo de vida, que lograrán una incidencia menor de muerte, IAM, ángor e insuficiencia cardiaca congestiva.

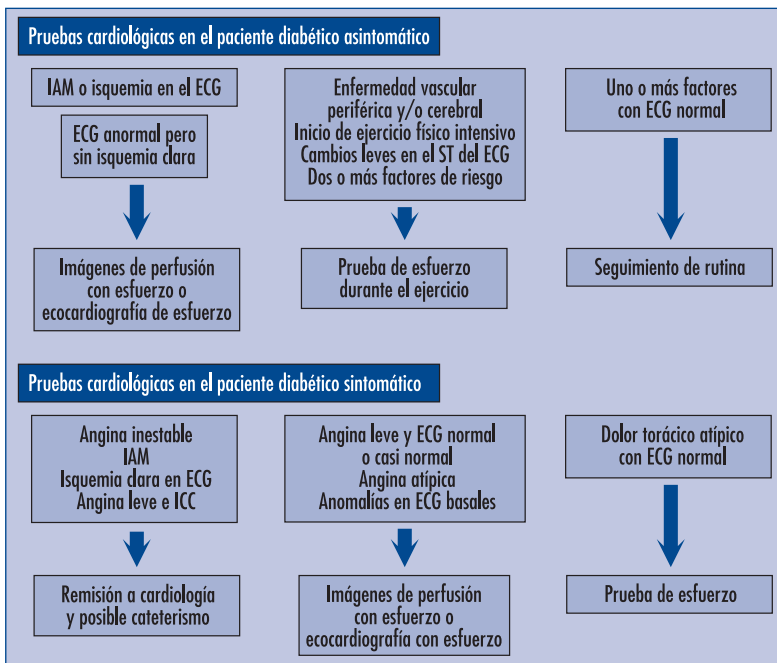


Figura 1. Algoritmo de pruebas cardiológicas

En pacientes diabéticos asintomáticos en los que se realiza una prueba de esfuerzo, el seguimiento dependerá del riesgo preprueba que depende de la presencia de otras enfermedades vasculares y otros factores de riesgo, y del grado de anomalía detectado en la prueba de esfuerzo.

La obtención de un resultado de la prueba de esfuerzo negativo con una carga de trabajo elevada debe proporcionar un elevado grado de tranquilidad, ya que existe una probabilidad mínima de enfermedad avanzada. Dado que la prueba no descarta plenamente la presencia de cardiopatía coronaria y que el estado del paciente puede variar con el paso del tiempo, hay que realizar un seguimiento que, en principio, en pacientes con riesgo preprueba bajo o moderado, consiste en reevaluar los síntomas y los signos de cardiopatía coronaria, realizar un electrocardiograma anualmente y considerar una nueva prueba de esfuerzo en 3-5 años si el estado clínico no experimenta ningún cambio.

Si el riesgo preprueba es elevado aun con la prueba de esfuerzo negativa, debe realizarse un seguimiento más estrecho con nueva prueba de esfuerzo en 1-2 años.

Los pacientes diabéticos asintomáticos con una prueba de esfuerzo levemente positiva se sitúan por lo general en un grupo de riesgo relativamente bajo. En estos casos debe considerarse la obtención de imágenes de perfusión. Si estas imágenes sugieren la existencia de una enfermedad limitada o nula, deben programarse de forma regular evaluaciones clínicas, incluido ECG. En ausencia de síntomas nuevos, muchos expertos consideran repetir las imágenes en condiciones de esfuerzo en el plazo de dos años en pacientes diabéticos con múltiples factores de riesgo, debido al riesgo potencial de progresión de la cardiopatía coronaria.

En pacientes diabéticos asintomáticos con prueba de esfuerzo moderadamente positiva, está justificada la realización de

pruebas de imagen de perfusión. Estudios de perfusión normales o casi normales indican un pronóstico muy bueno. Incluso en pacientes diabéticos con cardiopatía establecida, la tasa anual de episodios cardíacos (IAM o muerte) es de alrededor del 2% cuando los estudios de perfusión son normales o prácticamente normales. Los defectos de perfusión moderados o importantes indican un riesgo significativo de episodios cardíacos durante los siguientes uno o dos años; en estos casos, hay que valorar cateterismo cardíaco.

En pacientes asintomáticos con una prueba de esfuerzo notablemente positiva, aunque es relativamente infrecuente, se justifica una evaluación directa con angiografía coronaria. La angiografía no sólo determina la gravedad de la enfermedad, sino también la idoneidad de los vasos sanguíneos para llevar a cabo procedimientos intervencionistas coronarios o derivaciones quirúrgicas. En pacientes sintomáticos debe aplicarse el algoritmo expuesto en la figura 1.

Bibliografía

American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1.551-1.559.

Diabetes and the heart. *Lancet*. 1997; 350 Supl 1: 1-32.

Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1.769-1.778.

Raman M, Nesto R. Heart disease in diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 1998; 21: 179-182.

Silventoinen K, Pankow J, Lindstrom J, Jousilahti P, Hu G, Tuomilehto J. The validity of the Finnish Diabetes Risk Score for the prediction of the incidence of coronary heart disease and stroke, and total mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005; 12: 451-458.

Hipertensión arterial

F. Escobar-Jiménez, M.^a Mar Campos,
P. Rozas, M. Muñoz

Introducción

Posiblemente la enfermedad macrovascular (EMV) en el paciente con diabetes es cada vez más común, y el binomio glucemia alterada y elevación de la HbA_{1c} se observa de modo reiterativo, pero todos los estudios epidemiológicos, sea cual sea la población que se estudie, muestran una estrecha relación entre diabetes, hipertensión arterial (HTA) y enfermedad macrovascular. Hoy en día hay que ser más estrictos, ya que sabemos que la hipertensión en el diabético va a cerrar un círculo de riesgo mucho más grave: la importante tendencia a provocar coronariopatía y a favorecer el ictus. Este trabajo versará sobre estos aspectos desde un punto de vista práctico, y se centrará en la HTA en la diabetes mellitus (DM) tipo 2, por sus derivaciones y consecuencias, así como en los aspectos positivos, en cuanto a la posibilidad de unir diagnóstico, tratamiento y factores de riesgo (FR) para corregirlos de una forma permanente en el paciente con diabetes.

Aspectos epidemiológicos

Se estima que la prevalencia de la HTA en diabetes mellitus es el doble que en la población no diabética.

La población inmigrante abre una nueva vía de estudio en España en la que destaca la población negra, con una mayor prevalencia de HTA, como ha sucedido en los estudios de DM tipo 2 en otros países.

La prevalencia de HTA en la DM tipo 2 varía dependiendo de las cifras de corte de $\geq 140/90$ mmHg o siendo más rigurosos de $\geq 130/80$ mmHg. Al utilizar cifras bajas (130/80 mmHg) la prevalencia se triplica. Si además se incorporan elementos del síndrome metabólico, principalmente la obesidad y un estilo de vida inadecuado, estos datos se disparan y llegan a un 20-30% de todos los diabéticos tipo 2.

Clasificación. Generalidades

Sobre las puntualizaciones anteriores, preconizadas desde la Organización Mundial de la Salud (OMS) (WHO/ISH), se confirmaría la HTA en pacientes con cifras superiores a 140/90 mmHg. Se incorpora el concepto de diagnóstico frontera para cifras mayores de 130/85 mmHg.

Es difícil extrapolar datos epidemiológicos en el diagnóstico en pacientes con DM tipo 2, pero parece aconsejable que por el «entorno metabólico» en que se desarrolla y los riesgos que existen, sería conveniente obtener cifras de normotensión en $< 130/80$ mm Hg.

Los autores de este trabajo recogen la precisión recientemente analizada por H.A. Liszka et al., para población general, en que un estudio preclínico, también publicado en las Guías del VII Joint National Committee (JNC-7), indica que unas cifras de PA sistólica entre 120 y 139 mmHg y/o 80/89 mmHg de diastólica constituirían ya un periodo clínico de prehipertensión, por sus mayores posibilidades de derivaciones patológicas a episodios cardiovasculares, independientes de la presencia o no de otros FR.

Con más razón, por tanto, debe proponerse como fase preclínica en la HTA del diabético, que requiere medidas terapéuticas, y considerar al paciente DM tipo 2 en esta etapa clínica,

debidamente comprobada, como en situación de prehipertensión, aunque la acepción «preclínica o subclínica» se considere más acertada.

Hipertensión arterial en el contexto del síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2

A las anteriores consideraciones, la definición de síndrome metabólico (SM), en los criterios ATP III, acumula en un mismo individuo factores de riesgo (IC ≥ 102 cm en hombres, ≥ 88 en mujeres, hipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dL, colesterol HDL > 40 en hombres y > 50 en mujeres, glucemia basal ≥ 110 mg/dL) en los que las cifras tensionales deben permanecer por debajo de 130/85 mmHg.

Según los datos actuales, se deberían reducir los valores de glucemia a los recomendados por la IDF-ADA, o sea inferiores a 100 mg/dL. El SM presenta una variedad de elementos, sobre los que conviene no etiquetar a nuestros pacientes como «exclusivamente marcados por este SM», sino analizar en el diagnóstico y tratamiento, que cada FR en la DM tipo 2 conlleva un riesgo independiente y que, como tal, debe ser considerado y tratado convenientemente.

Por lo tanto, se analizarán punto por punto los elementos de interés clínico para estas recomendaciones en la HTA, obviando entrar en la discusión del contexto central del SM, que posiblemente ocupe otros espacios en los mismos grupos de trabajo de la SED.

Microalbuminuria y presión arterial del diabético tipo 2

La prevalencia de microalbuminuria en la población con DM oscila entre el 15 y el 20%. Es más frecuente entre diabéticos tipo 1 que en quienes presentan DM tipo 2 y factores como la

edad, peso, tabaco, antecedentes de HTA en familiares acumulan hasta un 40% de afectación en algunas poblaciones.

Lo que sí parece claro es que el desarrollo de HTA o su progresión aumentan desde este diagnóstico, a veces tardío, de microalbuminuria. Como se ha sugerido en el EURODIAB y en el análisis de otros estudios, la elevación de la microalbuminuria sería una respuesta más que una causa en el paciente con DM tipo 2 y HTA de grado medio (estadio I, PA >140/159 o 90-95 mmHg, del JNC-7).

Parece que en la DM tipo 2 la HTA es un factor pronóstico independiente no sólo para la diabetes clínica, sino también para la intolerancia hidrogenocarbónica (IH). De hecho, hasta un 40-50% de ciertas poblaciones podría ya recibir tratamiento para hipertensión cuando se establece el diagnóstico de intolerancia o diabetes tipo 2. La situación de macroalbuminuria en estudios generales y en las series de los autores dispara la presencia de HTA y, lo que es más grave, la aparición de episodios cardiovasculares y de complicaciones microvasculares propias de la diabetes.

Efectivamente, en una población con DM tipo 2 y micro o macroalbuminuria, el 78,4% tenía cifras elevadas de HTA sistólica y el 38,5% de HTA diastólica (PA >130/85).

La enfermedad cardiovascular era reconocida en un 14,5% y la enfermedad vascular periférica en un 9,6%. La HbA_{1c} media fue de $7,9 \pm 0,6\%$. Eran fumadores $12,6 \pm 8,4\%$ y su IMC era de $28,1 \pm 0,2\%$, para una edad media de $63,7 \pm 0,7$ años en los 975 pacientes estudiados. La correlación entre albuminuria ($\Delta = 28,5\%$), IMC (sólo en mujeres) y la HbA_{1c} se reflejó estadísticamente con la excreción de macroalbuminuria ($p < 0,027$) y la HTA se correlacionó, como se ha comentado, con la microalbuminuria ($p < 0,008$), siendo de alta significación para otras complica-

ciones del diabético, como la neuropatía (RR: 2,12), retinopatía (RR: 2,19) y la propia hipertensión (RR: 2,91).

Hiperglucemia y evolución de la hipertensión

Hace diez años, en el Seven Countries Study, pacientes que eran seguidos entre 20 y 30 años tenían modificaciones tensionales en relación con la presencia de intolerancia o DM tipo 2, en los que la prevalencia de HTA era superior que en la población no diabética. Así, la HTA puede preceder a la hiperglucemia.

Hiperinsulinemia-insulinorresistencia y su relación con la presión arterial del diabético tipo 2

La clásica subdivisión de factores de JB Meigs et al. (figura 1) de 1997 posiblemente se quede «corta», pero es suficiente para interrelacionar el síndrome de la resistencia a insulina con la diabetes, el síndrome metabólico y la HTA. Hoy por hoy se podrían incluir más círculos en cada uno de los «aros cruzados de la resistencia a la insulina». Incluso hay veces que implicarían algunos aspectos para la DM tipo 1.

Está claro que la hiperinsulinemia, cuando coincide con resistencia a la insulina, incrementa la presión arterial, por un aumento primario de la estimulación del sistema nervioso simpático y la retención de Na, o ambas condiciones asociadas, aunque los datos epidemiológicos en diferentes estudios, razas y situaciones no confirman una «conexión» ineludible entre la hiperinsulinemia y la HTA.

Lo que pudiera estar ocurriendo en algunos pacientes es un desequilibrio entre las propiedades presoras y depresoras de la insulina que pueden influir en algunas situaciones, como la PA de algunos pacientes con DM tipo 2 y, por ejemplo, componentes del SM, como es la obesidad. Esto, además, sucede entre pacientes con antecedentes de HTA entre sus familiares.

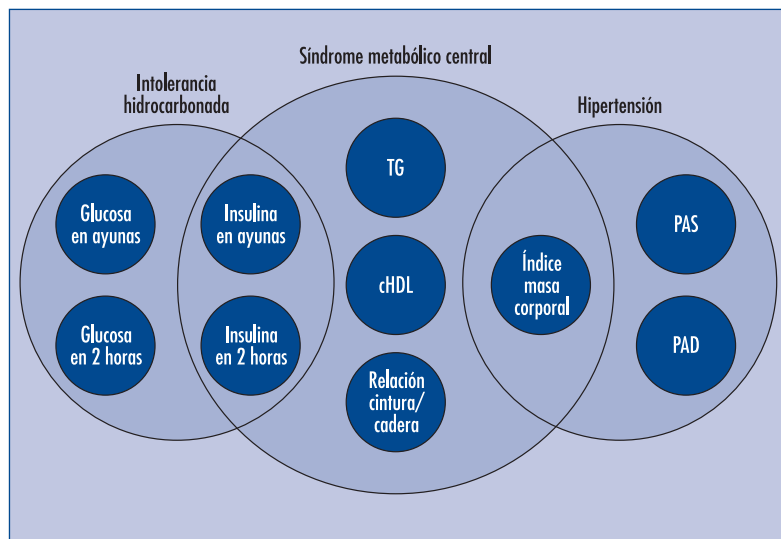


Figura 1. Síndrome de la insulinoresistencia (JB Meigs Associates. Diabetes 46: 1594-1600; 1997)

Es plausible pensar que la hiperinsulinemia no es directamente la causa de la HTA, pero cuando concurren factores ambientales adversos en la DM tipo 2, como sobrepeso-obesidad, o factores genéticos, la hiperinsulinemia podría alcanzar la categoría de «marcador» en muchos pacientes con DM tipo 2 e HTA.

Detección y seguimiento de la HTA en pacientes diabéticos

Determinadas características únicas de la HTA asociada a la diabetes condicionan ciertos procedimientos que se deben seguir para el diagnóstico, evaluación y seguimiento del paciente diabético.

1) Las cifras de presión arterial presentan mayor labilidad que en los hipertensos no diabéticos, por lo que la ADA recomienda medir la presión arterial al diabético en cada visita. Se

recomienda realizar la medición con esfigmomanómetro de mercurio, aunque también se pueden usar otros dispositivos como los semiautomáticos oscilométricos, siempre que estén validados por protocolos estandarizados. El paciente debe estar sentado varios minutos antes y se debe tomar la presión al menos dos veces cada 1-2 minutos y medir una tercera si las dos primeras son muy discordantes; en la primera visita se ha de medir en ambos brazos.

2) Presentan una propensión aumentada a la hipotensión ortostática secundaria a la neuropatía autonómica, por lo que la ADA recomienda que en aquellos con sospecha clínica de este fenómeno se deben realizar mediciones ortostáticas de la presión arterial, para lo cual se ha de medir la presión 1 y 5 minutos después de que el paciente adopte la posición vertical.

3) Algunos de estos pacientes no presentan la caída nocturna de presión arterial y del pulso *non-dippers* que se da de manera fisiológica en la mayoría de las personas. Este hallazgo es importante ya que parece que su presencia es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular. En este sentido, la determinación ambulatoria de la presión arterial (MAPA) durante 24 horas es útil para identificar a los pacientes *non-dippers*, así como para proporcionar información sobre los perfiles de la presión arterial durante 24 horas, o durante periodos más restringidos, como la noche o la mañana. No existe un consenso sobre las indicaciones de MAPA en pacientes diabéticos hipertensos, pero para la población hipertensa en general se aceptan las siguientes:

a) HTA elevada en la consulta con poca o nula repercusión sobre órganos diana, lo cual podría hacer pensar en la existencia de HTA de «bata blanca».

b) HTA resistente a tratamiento médico adecuado.

c) Presencia de sintomatología hipotensiva tras la toma de medicación, lo cual puede hacer pensar en un diagnóstico erróneo de HTA o bien en la necesidad de disminuir la dosis o el número de fármacos.

d) Evaluación de HTA episódica.

e) Evaluación de disfunción autonómica.

f) Variaciones importantes en las automedidas de presión arterial que aporta el paciente.

Todas y cada una de las indicaciones anteriores son válidas para los diabéticos y cabe destacar que algunas de ellas son más prevalentes en este grupo: presión arterial de difícil control, hipotensión ortostática por disfunción autonómica y mayor labilidad de las cifras tensionales.

En cuanto a los criterios diagnósticos de pacientes *non-dippers* se han usado multitud de definiciones, pero en general se estima que el promedio de caída de la presión arterial en el periodo nocturno es aproximadamente de un 15% de los valores diurnos.

Los umbrales de presión arterial para definir HTA con la MAPA varían significativamente de los utilizados en la consulta. Así, se considera hipertenso al individuo que presenta una presión arterial media en 24 horas $>125/80$ mmHg, sin existir un criterio específico para definir HTA en diabéticos mediante MAPA. La información obtenida de un registro de 24 horas es múltiple, pero gran parte de ella, como por ejemplo la desviación estándar de la presión arterial (el cociente valle/pico y el índice de uniformidad), es clínicamente prometedora, aunque está en fase de investigación. En el último consenso de la European Society of Hypertension y la European Society of Cardiology, publicado en 2003, se recomienda que las decisiones clíni-

cas se adopten sobre la base de los valores medios diurnos, nocturnos y principalmente de 24 horas.

La presión arterial media medida mediante MAPA predice mejor el riesgo cardiovascular que la presión media medida en consulta. La principal limitación de este procedimiento de medida es su alto coste económico (en EE.UU., en 2003, el coste promedio era de 6.000 dólares por cada monitor y *software*, y de 150 a 300 dólares por cada medida) y, por tanto, su limitada disponibilidad. Deben tenerse en cuenta una serie de consideraciones para que la medición sea válida:

a) Utilizar dispositivos validados por protocolos estandarizados internacionales.

b) Fijar lecturas automáticas con intervalos no mayores a los 30 minutos.

c) Instruir al paciente para que lleve a cabo su vida normal y permanezca inmóvil con el brazo extendido durante la medición.

d) Anotar en un diario cualquier acontecimiento inusual así como las características y la duración de sueño.

e) Si se obtienen menos del 70% de los valores esperados, la prueba no es válida y se ha de repetir.

4) Por último, la medición de la presión arterial en el domicilio es útil también para minimizar el sesgo de la variabilidad de la presión arterial, y además implica al paciente en el control de su HTA. Este procedimiento de automedida, aunque no aporta tanta información como la determinación de 24 horas, es más útil que la medición en la consulta para predecir la lesión de órganos diana, ya que se correlaciona más estrechamente con los valores del registro de 24 horas que ésta última. De igual

manera que con la MAPA, los criterios diagnósticos de HTA varían, considerándose hipertensos a aquellos con presiones medias domiciliarias mayores de 135/85 mmHg. Se recomienda el uso de dispositivos esfigmomanométricos semiautomáticos para evitar tener que instruir al paciente en el manejo y mantenimiento del dispositivo mercurial. Se han de realizar múltiples determinaciones en distintos días, así como en distintos momentos del día para evitar la variabilidad de la presión arterial, siendo de especial interés la determinación matutina previa a la medicación antihipertensiva para valorar la cobertura terapéutica durante las 24 horas.

Evaluación del paciente diabético hipertenso

La evaluación inicial de estos pacientes tiene como objetivo fundamental determinar la existencia y extensión de la lesión en órganos diana y la estratificación del riesgo cardiovascular global. Para cubrir esos objetivos, se utilizan una serie de procedimientos, analíticas y pruebas complementarias que se pueden agrupar en dos grandes grupos:

- 1) Conducta básica:
 - a) Historia clínica.
 - b) Exploración física.
 - c) Analítica básica.
 - d) Orina de 24 horas.
 - e) Electrocardiograma.
 - f) Radiografía de tórax.

- 2) Pruebas adicionales:
 - a) Ecocardiograma.
 - b) Análisis de flujos en el eco-Doppler.
 - c) Detección de coronariopatía silente.
 - d) Detección de estenosis carotídea asintomática.
 - e) Detección de enfermedad arterial periférica.

Complicaciones del hipertenso diabético

La DM es uno de los principales factores de riesgo independientes de enfermedad cardiovascular (ECV). Su prevalencia, sobre todo la de tipo 2, está en aumento en todo el mundo, debido en gran medida al estilo de vida de las sociedades desarrolladas y al envejecimiento de la población.

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 de la misma edad. El 70% de los diabéticos muere por ECV, constituyendo la cardiopatía isquémica la primera causa de ello. Se acepta que la incidencia de mortalidad cardiovascular en diabéticos sin cardiopatía isquémica es comparable a la de los pacientes no diabéticos con cardiopatía isquémica establecida, motivo por el cual, actualmente, se considera la DM como un equivalente de ECV que hace subsidiarios a estos individuos, incluso sin ECV establecida, de intervenciones terapéuticas intensivas propias de la prevención secundaria.

Diabetes mellitus e hipertensión arterial

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 al aumento. Esta elevada prevalencia, así como el momento de su aparición, varía según el tipo de diabetes. La diabetes tipo 2 es más frecuente que la tipo 1 y también es mayor el riesgo de desarrollar HTA. 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 la nefropatía diabética. Así, antes de desarrollar nefropatía, lo habitual es que el paciente sea normotenso, a menos que desarrolle hipertensión esencial. En la diabetes tipo 2 la prevalencia de HTA es muy elevada y llega a afectar a más del 80% de los pacientes a lo lar-

go de la historia natural de su enfermedad. En este grupo, la HTA suele estar presente en el momento del diagnóstico de la DM y se trata habitualmente de una HTA esencial en el contexto de un síndrome plurimetabólico, independiente de la presencia de lesión renal.

La HTA constituye un factor de aceleración de las complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares del diabético. 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.

Desde un punto de vista clínico, el diabético hipertenso presenta con más frecuencia algunas características que deben tenerse en cuenta: la hipertensión sistólica aislada es más prevalente, (lo que incrementa el riesgo cardiovascular del paciente), presenta habitualmente ortostatismo, debido a la neuropatía autonómica; el patrón de variabilidad circadiana suele ser *non-dipper* y son frecuentes las lesiones isquémicas orgánicas que suelen empeorar con descensos bruscos de la presión arterial. Por todo ello, en el paciente diabético es obligado realizar un registro continuo de presión arterial ambulatoria durante 24 horas antes y después de iniciado el tratamiento.

Diabetes mellitus y lesión renal

La DM es la primera causa de insuficiencia renal crónica terminal en todos los países desarrollados y la segunda es la HTA. La asociación de ambas afecciones resulta especialmente perniciosa para el riñón.

La microalbuminuria constituye la primera evidencia clínica de nefropatía incipiente, y aparece antes de que se detecten cambios significativos de la función renal. Además de indicador de lesión renal, es un potente factor pronóstico

de episodios cardiovasculares. Se define la microalbuminuria como una excreción urinaria de albúmina (EUA) de entre 30 y 300 mg/día tras la realización de dos determinaciones, ya que existen situaciones fisiológicas y patológicas que causan un incremento transitorio de la excreción de proteínas por la orina.

Una vez detectada la microalbuminuria, a falta de intervenciones específicas, aproximadamente el 80% de los pacientes con DM tipo 1 presentará un incremento de la EUA a razón de un 10-20% anual, hasta alcanzar el rango de proteinuria (EUA >300 mg/día) o nefropatía establecida en los 10-15 años siguientes. Paralelamente, durante esta fase, se desarrolla HTA. El 50% de los pacientes con DM tipo 1 y nefropatía establecida desarrollará insuficiencia renal terminal en un plazo de 10 años, y la cifra aumentará al 75% tras 20 años de seguimiento.

En los diabéticos tipo 2 la proporción de enfermos en los que se detecta microalbuminuria y nefropatía establecida poco tiempo después del diagnóstico es mayor, ya que la enfermedad suele estar presente muchos años antes del diagnóstico. Además del diagnóstico de la DM, la mayoría de estos pacientes presenta también HTA. Sin intervenciones específicas, entre un 20 y un 40% de los pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria progresa a nefropatía establecida. 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 individuos 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 sobreviva el tiempo necesario para desarrollar insuficiencia renal.

Seguimiento y cuidados clínicos en el diabético con hipertensión arterial

Tras analizar de forma general los factores de riesgo troncales de la HTA, revisaremos las recomendaciones para el tratamiento del paciente diabético, su seguimiento y especiales puntos de atención.

Diabético con hiperglucemia asintomática

Muy frecuente en la DM tipo 2 por ser desconocida la afección o porque en los años de control sin medicación los pacientes se «olvidan» de su proceso. Así, recientemente se relaciona a estos pacientes con la aparición y aumento de ECV.

Desde 1966 y a través de los estudios del Grupo de Continho et al., o del Paris Prospective Study, o del de Balkaw et al., la década del 2000 relaciona la glucemia basal aumentada, o la posprandial (asintomáticas), con aumento de todas las formas de presentación de coronariopatía y de, incluso, mortalidad para varones entre determinadas edades (estudio noruego, 40-59 años, glucemias límite superiores a 85 mg/dL). Por último, el estudio DECODE, que incluye a 15.388 hombres y 7.126 mujeres, con edades entre 34-89 años, establece una glucemia basal >125 mg y a las dos horas tras la prueba de glucosa oral de >199 mg/dL, para describir detalladamente el aumento de muertes, EMV, conorariopatía y ACV en pacientes diabéticos asintomáticos.

Esta llamada de atención, y otras que no se recogen por no ser el objetivo de esta monografía, indican la necesidad de mantener criterios más rigurosos de cuidado y seguimiento en los pacientes diabéticos hipertensos:

a) Concienciar al paciente con DM tipo 2 y a sus familiares del proceso.

b) Establecer claramente los periodos de vigilancia y análisis clínicos complementarios.

c) Acudir a revisiones periódicas al especialista en endocrinología y centros con áreas para diabetes.

d) Intensificar la terapéutica de los factores de riesgo complementarios, atendiendo a las guías de las sociedades científicas especializadas.

e) Decidir en qué punto su glucemia basal y/o posprandial, HbA_{1c} , es ya punto de corte para iniciar la terapia normoglucemiante.

Recomendaciones generales para el tratamiento del paciente diabético hipertenso

Los grandes ensayos clínicos demuestran el beneficio derivado del estricto control de la presión arterial (PA) en los pacientes diabéticos, beneficio que es aún mayor que en la población hipertensa no diabética. El descenso de la PA y la magnitud de tal descenso son los componentes fundamentales para alcanzar la protección cardiovascular y renal en estos individuos. Hoy se sabe que el beneficio de reducir 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 que alcanzar con el tratamiento es mayor, siendo la cifra de PA inferior a la recomendada en la población hipertensa general. Tanto la OMS como el séptimo informe del Joint National Committee justifican el inicio del tratamiento farmacológico a partir de cifras de PA de 130/85 mmHg. Recientemente la ADA ha establecido un objetivo terapéutico inferior a unas cifras de PA situadas en 130/80 mmHg. Esta cifra debe ser reducida a menos de 125/75 mmHg en presencia de proteinuria superior a 1 g/día.

1) Tratamiento no farmacológico: se ha de implementar en todos los pacientes independientemente de las cifras tensiona-

les y puede ser la única estrategia inicial que instaurar en individuos con cifras de PAS de 130-139 mmHg y PAD 80-89 mmHg durante un máximo de tres meses para valorar su efectividad.

- La medida no farmacológica más eficaz es la reducción ponderal, ya que se ha demostrado en estudios con controles la disminución de 1 mmHg de la PA media por cada kilogramo de peso perdido. Además, la pérdida ponderal lleva asociada la mejora del control glucémico y el perfil lipídico.

- La actividad física moderada, como caminar a paso ligero durante 30-45 minutos 4-5 veces por semana, también es un medio efectivo tanto para el control de la presión arterial como para la mejora del perfil metabólico. Se recomienda realizar pruebas de esfuerzo cardiaco en todo diabético mayor de 35 años que vaya a iniciar un programa de ejercicio físico intenso.

- Aunque el efecto de la restricción salina de la dieta no ha sido estudiado en diabéticos, parece lógico recomendar la limitación de su ingestión, dado el efecto beneficioso que ha demostrado en el descenso de las cifras de presión arterial en hipertensos no diabéticos (se recomienda un máximo de 2,3 g de sal al día).

- Finalmente, es recomendable dejar de fumar y limitar el consumo de alcohol a 1-2 bebidas al día, ya que la ingestión de más de tres bebidas supone un riesgo cardiovascular aumentado por incremento de las cifras de PA, mientras que por cada bebida que se suprime se disminuye la presión en un promedio de 1 mmHg tanto de sistólica como de diastólica.

2) Tratamiento farmacológico:

- Se debe iniciar en los pacientes con cifras de presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg. También se debe de iniciar en individuos con cifras 130-139 y 80-89 mmHg

que tras tres meses de medidas no farmacológicas no alcanzan el objetivo (<130/80 mmHg).

- Habitualmente se necesitan dos o más fármacos para conseguir los objetivos tensionales.
- Se deben utilizar grupos terapéuticos que hayan demostrado disminuir los episodios cardiovasculares en individuos con diabetes: IECA, ARA II, betabloqueadores, diuréticos y antagonistas de los canales del calcio.
- Todos han de ser tratados con un régimen que incluya un IECA o un ARA II, y en caso de no alcanzar los objetivos debe añadirse como primera opción un diurético tiacídico.
- Los IECA retrasan el inicio y la progresión de la nefropatía en hipertensos con DM tipo 1 independientemente del grado de albuminuria.

Esquema terapéutico del hipertenso diabético	
Patología	Fármaco
DM tipo 1 con o sin proteinuria	IECA
DM tipo 2 con o sin proteinuria	IECA o ARA II, no utilizar ACa DHP solo
DM tipo 2 con microalbuminuria	IECA o ARA II, no utilizar ACa DHP solo
Cardiopatía isquémica	Betabloqueador, IECA, ARA II, ACa
Insuficiencia cardíaca	IECA, ARA II, betabloqueador, diurético distal
Insuficiencia renal	IECA o ARA II
IECA: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ACa DHP: antagonistas del calcio dihidropiridínicos.	

- Tanto los IECA como los ARA II son efectivos en pacientes con DM tipo 2 hipertensos y microalbuminuria para frenar la progresión de la nefropatía.

- Los ARA II son de elección en hipertensos con DM tipo 2 y macroalbuminuria e insuficiencia renal.

Con ayuda del Grupo de Investigación Unidad Metabólica número 193 y Red de Centros C03/08

Bibliografía

Ampudia-Blasco FJ, Navarro J. Enfermedad Cardiovascular en la diabetes mellitus. Med Clin (Barc). 2002; 118(8): 306-311.

Brenner BM, Cooper MF, de Zeeuw D, 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.

Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). Circulation. 2003; 108: 1.146.

Herrera-Pombo JL, Aguilar-Diosdado M, Hawkins F, Campos MM, García-Hernández A, Castro E, García-Donel LG, Serrallera A, Sánchez-Malo C, Escobar-Jiménez MD F. Is increasing urinary albumin a better marker for micro-vascular than for macro-vascular complication of type 2 diabetes mellitus? Nephron Clin Pract. 2005; 101(3):c116-121.

Hypertension management in adults with diabetes (position statement) American Diabetes Association. Diabetes Care. 2004; 27 Supl 1: S65-S67.

The Seven Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JAMA. 2003; 289: 2.073-2.082.

Dislipemia diabética

A. Hernández, A. Merchante,
J.M. Ibarra, A. Becerra

Introducción

La diabetes incrementa la morbimortalidad cardiovascular, y diversos estudios así lo confirman. Datos epidemiológicos en población estadounidense publicados hace una década ya apuntaban hacia una mayor propensión a la enfermedad cardiovascular por parte de los pacientes diabéticos, ya que se comprobó que entre el 16,2% (en edades entre 35 y 54 años) y el 23,5% (de 55 a 74 años) de los diabéticos presentaban enfermedad vascular periférica. Un 9,3% de los pacientes con historial de diabetes había presentado patología vascular cerebral, porcentaje que se elevaba hasta un 12,7% si se refería a población diabética a partir de 65 años. Además, se comprobó que la insuficiencia cardíaca congestiva presentaba el doble de incidencia entre los diabéticos comparados con la población general. El conocido estudio MRFIT encontró un riesgo de mortalidad por accidente vascular cerebral de 2,8 veces mayor entre la población diabética.

Por todo lo referido, se puede asumir que los diabéticos tienen un riesgo cardiovascular entre dos y cuatro veces superior al de la población general y que el 70-80% de la mortalidad de los pacientes diabéticos es atribuible a patología vascular de origen arteriosclerótico.

Concepto y prevalencia

El término dislipemia diabética hace referencia a las alteraciones de los lípidos y lipoproteínas plasmáticas producidas fundamentalmente en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Estas alteraciones están relacionadas con el grado de control de la glucemia alcanzado; sin embargo, aunque remiten en parte tras conseguir un control metabólico adecuado, estas alteraciones no llegan a desaparecer totalmente en estos pacientes.

La característica fundamental de la dislipemia diabética es la hipertrigliceridemia por aumento de las VLDL asociada a descenso del colesterol HDL (cHDL), que se produce hasta en uno de cada tres diabéticos tipo 2, incluso con buen control glucémico. A estas dos alteraciones se asocian otras como: aumento de ácidos grasos libres, incremento de apoproteína B, descenso del tamaño de las LDL (pequeñas y densas) y aumento de la lipemia posprandial.

En el estudio de Framingham, la prevalencia de hipertrigliceridemia (triglicéridos en ayunas ≥ 240 mg/dL) en los varones diabéticos tipo 2 y en varones no diabéticos fue del 19% y del 9%, respectivamente. En las mujeres diabéticas tipo 2 y en las no diabéticas, la prevalencia de hipertrigliceridemia fue del 17% y del 8%, respectivamente. La prevalencia de cHDL bajo (< 35 mg/dL) fue del 21% en varones diabéticos frente al 9% en no diabéticos y del 25% en mujeres diabéticas frente al 10% en no diabéticas. Por el contrario, la prevalencia de hipercolesterolemia y de colesterol LDL (cLDL) elevado fueron similares entre diabéticos y no diabéticos. En el ya mencionado estudio MRFIT, llevado a cabo en varones de 35 a 57 años, las concentraciones medias de colesterol total en los varones diabéticos (215 mg/dL) y no diabéticos fueron similares (213 mg/dL).

En líneas generales, la prevalencia de la dislipemia en el paciente diabético se encuentra entre el 40 y el 60%, lo que significa que es de dos a tres veces más frecuente en la población diabética que en la población general.

Patogenia de la dislipemia diabética

La dislipemia en la diabetes se trata de un fenómeno complejo que implica una serie de factores, entre los que destacan la resistencia a la insulina, la hiperglucemia y la alteración del metabolismo de los ácidos grasos.

La insulina presenta una potente acción antilipolítica en el tejido adiposo; por lo tanto, en situaciones de resistencia a la acción de esta hormona (como ocurre en la DM2), aumenta la liberación de ácidos grasos libres. La oferta ampliada al hígado de estos ácidos grasos hace que se produzca un incremento de la síntesis de triglicéridos que se incorporan a las VLDL. Además, estas lipoproteínas se ven incrementadas por estímulo directo de la propia insulina. Por otro lado, la insulinoresistencia e hiperinsulinemia estimulan también la síntesis hepática de apoproteína B-100. Todas estas alteraciones constituyen el eje central de las alteraciones lipídicas asociadas a resistencia a la insulina.

Un mecanismo complementario para el aumento de las VLDL plasmáticas es el debido al descenso de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL), enzima regulada por la propia insulina y de la que, en situaciones de resistencia a la hormona, se produce un descenso en el catabolismo. Un mecanismo indirecto que reforzaría al anterior se produciría a través de un aumento de apoproteína C-III, ya que se sabe que la insulina inhibe la expresión del gen regulador de esta apoproteína, que induce a su vez una inhibición de la LPL. Esta disminución de la actividad lipolítica, junto con la mayor producción de VLDL, es determinante para el aumento de la lipemia posprandial.

El aumento de partículas ricas en triglicéridos produce un incremento del intercambio de éstos con ésteres de colesterol provenientes de las partículas LDL mediante la acción de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (PTEC). Este mecanismo da lugar a unas partículas LDL enriquecidas en triglicéridos, con lo que se hacen sensibles a la acción de la lipasa hepática (que en situaciones de resistencia a la insulina aumenta su actividad), enzima que hidroliza los triglicéridos de las LDL; por medio de esta acción enzimática, se incrementa la formación de partículas LDL más pequeñas y densas, que son retenidas en la pared arterial y son más susceptibles a la oxidación. Este patrón de partículas LDL está claramente incrementado en la DM2, ya que se observa hasta en un 90% de los pacientes con triglicéridos superiores a 180 mg/dL; además, no existen pruebas que apunten hacia un origen diferente al de hipertrigliceridemia.

El descenso de cHDL es especialmente importante en la DM2, en la que se encuentran reducciones de entre el 10 y el 20%. El incremento de partículas ricas en triglicéridos también da lugar a que por medio de la PTEC se transfieran triglicéridos a las partículas HDL. El enriquecimiento en triglicéridos de las HDL las hace más susceptibles a la acción de la lipasa hepática, enzima que actúa sobre las partículas de HDL2 (mayor tamaño, menor densidad y contenido variable de colesterol) y las transforma en partículas más pequeñas de HDL3 (pequeña, densa, con escaso contenido en lípidos), que son rápidamente aclaradas en el plasma. Recientemente, se ha comprobado que los niveles de triglicéridos modulan la concentración de subclases de HDL en pacientes diabéticos: el aumento de triglicéridos se acompaña de HDL de menor tamaño, especialmente debido a descenso de la subclase HDL₂ e incremento de HDL₃. Estos cambios en las HDL van asociados al descenso de su contenido en colesterol libre y al aumento de triglicéridos.

Clínica y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas de la dislipemia diabética derivan de las complicaciones vasculares de la propia diabetes, para las que constituye un papel patogénico fundamental. Sólo en caso de hipertrigliceridemia grave (>2.000 mg/dL) pueden aparecer signos clínicos como *lipemia retinalis*, xantomas y riesgo de pancreatitis aguda.

Para diagnosticar la dislipemia diabética bastará con realizar una determinación sanguínea del colesterol total, triglicéridos (TG), cHDL y cLDL, en una situación de no descompensación importante de la diabetes y en situación de ayuno previo de al menos 12 horas.

Los valores de triglicéridos superiores a 150 mg/dL y de cHDL inferiores a 40 mg/dL en hombres, y a 50 mg/dL en mujeres, apuntan hacia este tipo de dislipemia.

Las VLDL ricas en TG y apoproteína B son parcialmente degradadas, denominándose lipoproteínas remanentes, partículas de elevado poder aterogénico. Por esta razón, el ATP III introduce el nuevo concepto del colesterol no-HDL, calculado mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Colesterol no-HDL} = \text{LDL} + \text{VLDL} = \text{colesterol total} - \text{cHDL}$$

El valor de cLDL se calcula mediante la fórmula de Friedewald:

$$\text{LDL} = \text{colesterol total} - \text{HDL-colesterol} - \text{triglicéridos}/5$$

Hay que tener en cuenta que este cálculo es adecuado cuando los triglicéridos no exceden de 300 mg/dL. En estas ocasiones, es mejor determinar el colesterol no-HDL que, si supera los 130 mg/dL, indicará dislipemia. Las alteraciones lipídicas refe-

Tabla 1. Modificaciones lipídicas y riesgo cardiovascular en la diabetes (cifras en mg/dL)

cLDL ≥ 100 + cHDL < 40 + TG > 150
cLDL ≥ 100 + cHDL < 40 + TG < 150
cLDL < 100 + cHDL < 40 + TG > 150
cLDL < 100 + cHDL > 40 + TG > 150 + Apo B ≥ 120

ridas y su relación con el riesgo cardiovascular se enumeran en la tabla 1.

Diagnóstico diferencial

Al confirmar en un paciente diabético el diagnóstico de dislipemia diabética es importante investigar la presencia o no de otras patologías que, al igual que la diabetes mellitus, pueden producir hiperlipidemias secundarias que precisarán de tratamientos específicos para su correcto manejo.

Hipotiroidismo

Fundamentalmente origina hipercolesterolemia, que puede llegar a ser muy importante. Se produce por una reducción en el catabolismo del cLDL que originará una disminución en la excreción del colesterol y en su conversión a ácidos biliares. La intensidad de la hipercolesterolemia no guarda relación directa con la gravedad del hipotiroidismo y el tratamiento de éste con hormona tiroidea producirá una mejoría importante de los niveles lipídicos.

Alcohol

El abuso de alcohol origina generalmente hipertrigliceridemia, que es debida a los niveles aumentados de VLDL con o sin quilomicrones. La abstención de alcohol puede mejorar a corto plazo los niveles de triglicéridos.

Colestasis

Produce hipercolesterolemia por la secreción de partículas LDL anormales, ricas en colesterol no esterificado y fosfolípidos.

Nefropatías

La insuficiencia renal crónica se acompaña comúnmente de hipertrigliceridemia y/o bajos niveles de cHDL₁. El síndrome nefrótico puede producir hiperlipidemia.

Otras enfermedades

La mielomatosis, la amiloidosis primaria y las gammopatías policlonales pueden originar trastornos en los lípidos plasmáticos.

También, ante valores excepcionalmente elevados de colesterol o con mucha presencia de hipercolesterolemia familiar, será conveniente descartar la presencia de hiperlipidemias primarias.

Objetivos terapéuticos

El estudio UKPDS comprobó que, en pacientes con DM2, la aparición de nuevos episodios de cardiopatía coronaria se asociaba con los valores de cLDL, cHDL y TG, así como con la hipertensión arterial, el tabaquismo y las cifras de glucemia y hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}). Por tanto, la aproximación terapéutica a estos pacientes debe ser global, tratando de forma contundente todos y cada uno de los factores de riesgo enumerados.

Las modificaciones en el estilo de vida, incluyendo tratamiento dietético, aumento de la actividad física, pérdida de peso y supresión del tabaco, deben ser medidas aplicadas a lo largo de la vida de estos pacientes.

Objetivos lipídicos

El objetivo fundamental es conseguir los niveles de cLDL adecuados, ya que el incremento de estas lipoproteínas es la causa

Tabla 2. Clasificación de los niveles de cLDL, colesterol total (CT) y cHDL según el ATP III

cLDL (mg/dL)	
<100	Óptimo
100-129	Subóptimo
130-159	Límite alto
160-189	Alto
≥190	Muy alto
CT (mg/dL)	
<200	Deseable
200-239	Límite alto
≥240	Alto
cHDL (mg/dL)	
<40	Bajo
≥60	Alto

fundamental de enfermedad cardiovascular. La clasificación de los niveles de cLDL se expresa en la tabla 2.

Como se ha comentado, además del cLDL, que es el principal determinante de riesgo arteriosclerótico, en la diabetes mellitus existen lipoproteínas remanentes con poder aterogénico importante, por lo que junto a los objetivos del cLDL se definen los del colesterol no-HDL, que representa a estas partículas en las diferentes categorías de riesgo. La situación de mayor riesgo se asocia a cardiopatía isquémica (CI) o sus equivalentes de riesgo (>20% a 10 años). Los equivalentes de riesgo son: enfermedad arteriosclerótica, diabetes mellitus y múltiples factores de riesgo cardiovascular asociados. Los objetivos de control lipídico se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Tres categorías de riesgo para los objetivos del cLDL y colesterol no-HDL

Categoría de riesgo	Objetivo cLDL (mg/dL)	Objetivo colesterol no-HDL (mg/dL)
CI o equivalentes de riesgo	<100	<130
Dos o más factores de riesgo	<130	<160
0-1 factor de riesgo	<160	<190

Según los criterios de la American Diabetes Association (ADA), se establece un orden de prioridades en el tratamiento de la dislipemia diabética (tabla 4):

Primera prioridad: reducción del cLDL

La primera prioridad en el tratamiento de la dislipemia del diabético la constituye el cLDL por numerosas razones. El UKPDS demostró que las concentraciones elevadas de cLDL y las concentraciones bajas de cHDL eran los factores pronóstico más fuertes de infarto agudo de miocardio mortal y no mortal, siendo superiores a otros factores de riesgo modificables, como la presión arterial sistólica, el tabaquismo y la HbA_{1c}.

Los estudios clínicos con fármacos hipolipemiantes en diabéticos ponen de manifiesto su eficacia tanto en prevención primaria (Helsinki Heart Study, Heart Protection Study) como en secundaria (4S, CARE, VA-HIT). La reducción del riesgo de ECV es mayor en los estudios que utilizaron estatinas que en los que utilizaron fibratos, destacando la importancia de la reducción del cLDL.

El Heart Protection Study demostró que, en individuos mayores de 40 años con colesterol total >135 mg/dL, la reducción de un 30% del cLDL se asoció a una reducción del 25% en el primer episodio cardiovascular, independientemente del valor basal de

Tabla 4. Orden de prioridades e intervenciones en la dislipemia diabética en adultos

Disminución del colesterol LDL

Tratamiento no farmacológico: dieta, ejercicio físico, pérdida de peso y control glucémico

Tratamiento farmacológico:

Elección: estatinas

Otros: ezetimiba, resinas, fenofibrato (solos o combinados con estatinas)

En pacientes con enfermedad cardiovascular, si cLDL ≥ 100 mg/dL.

Opcional si cLDL ≥ 70

En pacientes sin enfermedad cardiovascular:

Si >40 años o alto riesgo: tratamiento si cLDL ≥ 100 mg/dL.

Si <40 años o bajo riesgo: tratamiento si cLDL ≥ 130 . Opcional entre 100 y 129

Aumento del colesterol HDL

Tratamiento no farmacológico: dieta, ejercicio físico, pérdida de peso y control glucémico

Tratamiento farmacológico:

Elección: fenofibrato

Otros: niacina

Disminución de los triglicéridos

Tratamiento no farmacológico: dieta, ejercicio físico, pérdida de peso y control glucémico

Tratamiento farmacológico:

Elección: fenofibrato

Otros: gemfibrozilo, altas dosis de estatinas, niacina

Tratamiento de la hiperlipidemia mixta

Elección: mejorar control glucémico y estatinas en dosis altas

Otras: estatinas más fenofibrato, estatinas más ezetimiba, estatinas más niacina

cLDL. El estudio CARDS demostró que pacientes con DM 2 tratados con 10 mg de atorvastatina presentaban una reducción significativa del riesgo cardiovascular. El estudio PROVE IT puso de manifiesto que el tratamiento intensivo con atorvastatina que reduce los niveles de cLDL a 62 mg/dL, en pacientes

que han sufrido recientemente un síndrome coronario agudo, disminuye el riesgo de ECV en un 16% tras dos años de seguimiento frente a los pacientes con niveles cLDL de 95 mg/dL.

Por lo expuesto, la ADA y el NCEP ATP III consideran la DM2 un equivalente de riesgo cardiovascular y sugieren como primera medida el empleo de estatinas para alcanzar el objetivo de un cLDL <100 en prevención secundaria.

En prevención primaria, la ADA establece como objetivo un cLDL <100 mg/dL en individuos de más de 40 años o de muy alto riesgo cardiovascular, considerando opcional el tratamiento con estatinas en menores de 40 años con bajo riesgo cardiovascular y un cLDL entre 100 y 129 mg/dL. La elección de la estatina vendrá determinada por el porcentaje de reducción de cLDL necesario sobre el valor basal. Habitualmente son necesarias dosis elevadas de estatinas y, en caso de no alcanzar los objetivos, la adición de ezetimiba podría reducir un 20-25% más el cLDL que con la estatina aislada.

A partir de la idea de que los objetivos de cLDL <100 mg/dL es un objetivo de mínimos, recientes estudios han comprobado que la obtención de niveles de cLDL <70 mg/dL en pacientes con riesgo elevado aportan un beneficio adicional y significativo. Los pacientes incluidos en este objetivo adicional serían los que presenten cardiopatía isquémica asociada a múltiples factores de riesgo (especialmente diabetes), persistencia de tabaquismo, presencia de síndrome metabólico (SM) (especialmente con TG $\geq$ 200 mg/dL + colesterol no-HDL $\geq$ 130 mg/dL + cHDL <40 mg/dL) y en pacientes con síndromes coronarios agudos.

Segunda prioridad: aumento del cHDL

El objetivo es alcanzar unos niveles >40 mg/dL en hombres y >50 mg/dL en mujeres. Aunque el cHDL es un potente factor pronóstico de ECV en pacientes con diabetes, es difícil aumen-

tarlo con intervenciones farmacológicas. Las modificaciones del estilo de vida (pérdida de peso, ejercicio físico, dejar de fumar) pueden aumentar el cHDL. Los fibratos y el ácido nicotínico en dosis bajas (<2 g/día) pueden aumentar también el cHDL, estando especialmente indicados si además el cLDL está entre 100 y 129 mg/dL.

Tercera prioridad: reducción de los triglicéridos

La hipertrigliceridemia se ha considerado como un factor de riesgo cardiovascular independiente. Además de la propia diabetes, el aumento de los niveles plasmáticos está relacionado con la obesidad y el sobrepeso, la falta de ejercicio físico, el tabaquismo, la ingestión alcohólica, dietas ricas en hidratos de carbono (>60%), fármacos (betabloqueadores) y alteraciones genéticas (hiperlipidemia familiar combinada). La clasificación de los niveles de triglicéridos se expone en la tabla 5.

El objetivo es conseguir un nivel de triglicéridos <150 mg/dL. El tratamiento inicial sería la dieta con reducción de las calorías, de las grasas saturadas y de los carbohidratos, aumento de las grasas monoinsaturadas y supresión del alcohol. La mejora del control metabólico, y el uso de insulina en particular, pueden hacer descender los niveles de trigliceridemia.

El uso de fibratos se considerará cuando los triglicéridos sean superiores a 200 mg/dL o cHDL <40 mg/dL y será imperativo con triglicéridos ≥400 mg/dL. Las hipertrigliceridemias con aumento de apoproteína B ≥120 mg/dL representan un elevado riesgo cardiovascular.

Los fármacos derivados del ácido fíbrico, fenofibrato, bezafibrato y gemfibrozilo, tienen un efecto favorable sobre los tres componentes principales de la dislipemia diabética: la hipertrigliceridemia, la disminución del cHDL y el exceso de partículas LDL pequeñas y densas. Los fibratos han demostrado su efica-

Tabla 5. Clasificación de los niveles de triglicéridos

Normal	<150 mg/dL
Límite alto	150-199 mg/dL
Elevados	200-499 mg/dL
Muy elevados	≥500 mg/dL

cia para la prevenir las enfermedades cardiovasculares en los pacientes diabéticos, en particular en los pacientes con cHDL disminuido. En el Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT), los pacientes coronarios con cHDL ≤ 40 mg/dL y cLDL ≤ 140 mg/dL que fueron tratados con gemfibrozilo durante cinco años experimentaron una disminución de un 22% en la incidencia de infarto agudo de miocardio no mortal y de muerte de causa coronaria respecto a los tratados con placebo. En análisis posteriores se observó que el beneficio fue mayor entre los 627 pacientes del total de la población estudiada que eran diabéticos.

En el Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS), realizado en 731 pacientes diabéticos con alteraciones moderadas de las lipoproteínas y enfermedad coronaria, el tratamiento con fenofibrato durante un periodo de tres años disminuyó la progresión de las lesiones coronarias. En el Helsinki Heart Study, un estudio de prevención primaria de la enfermedad cardiovascular con gemfibrozilo en pacientes hipercolesterolémicos, el mayor beneficio lo obtuvieron los pacientes con mayor índice de masa corporal, con mayores concentraciones de triglicéridos y menores de cHDL. En el BIP (Bezafibrate Infraction Prevention Study), un estudio de prevención secundaria con bezafibrato, se observó una disminución de la enfermedad coronaria en los pacientes con hipertrigliceridemia (>200 mg/dL).

Cuarta prioridad: tratamiento de la hiperlipidemia mixta

Se recomienda siempre mejorar el control glucémico; para ello, pueden plantearse diversas opciones terapéuticas:

La primera elección sería el empleo de dosis altas de estatinas. La segunda sería la combinación de una estatina y un fibrato, siendo preferible fenofibrato sobre gemfibrozilo por tener mayor efecto sobre el descenso del cLDL con un menor riesgo de rabdomiólisis. La tercera opción sería la combinación de estatina y niacina o estatina y ezetimiba. La combinación de ezetimiba con estatinas es segura y con pocos efectos adversos (más experiencia en nuestro país), consiguiendo reducciones adicionales del 20% en el cLDL y del 10-15% en los triglicéridos sobre la estatina aislada.

Tratamiento

El tratamiento de la diabetes mellitus es fundamentalmente multifactorial, como ha quedado claro en los grandes estudios prospectivos realizados en los últimos años; no basta con conseguir unos niveles adecuados de glucemia, sino que hay que conseguir igualmente niveles adecuados de presión arterial, de lípidos y un estilo de vida saludable (sin tabaco, sin exceso de alcohol, realizando ejercicio regularmente y eliminando el sobrepeso). La normalización de todos estos factores permitirá disminuir drásticamente el elevado riesgo cardiovascular inherente a la diabetes mellitus.

En el caso concreto de la dislipemia diabética, la obtención y el mantenimiento de cifras adecuadas de cLDL y triglicéridos ha demostrado reducir significativamente la morbimortalidad cardiovascular en diabéticos, incluso con una mayor intensidad que en no diabéticos.

El primer estadio terapéutico incluye medidas para un estilo de vida saludable y optimización del control glucémico. Los fármacos hipolipemiantes constituirán el segundo estadio terapéutico.

El estilo de vida saludable consistirá fundamentalmente en:

- Abandono del tabaco y del exceso de alcohol.
- Dieta adecuada que permita obtener y mantener el normopeso: un primer acercamiento pasará por instaurar una dieta de fase I, que consistirá en un aporte de menos del 30% del total de la ingestión calórica en forma de grasas, menos del 10% de grasas saturadas y menos de 300 mg/día de colesterol. En caso necesario, se pasará a la dieta en fase II: menos del 30% de la ingestión calórica total en forma de grasas, menos del 7% en grasas saturadas y menos de 200 mg/día de colesterol. Esto supondrá una mayor presencia en la dieta de frutas, verduras, legumbres, productos lácteos desnatados, aceite de oliva crudo, pescado y carnes blancas.
- El ejercicio físico deberá personalizarse según las particularidades (otras patologías acompañantes, grado de entrenamiento, etc.) y gustos del paciente. En general, 30 minutos diarios de ejercicio moderado (caminar, bicicleta estática, natación, etc.) debe ser el mínimo recomendado.

La optimización del control glucémico mejora asimismo el perfil lipídico, dando lugar a descensos significativos de triglicéridos y aumentos del cHDL. Este efecto es independiente del tipo de fármaco hipoglucemiante empleado, si bien algunos, como metformina y glitazonas, presentan un efecto beneficioso directo sobre la dislipemia diabética.

Si en un plazo razonable de tiempo, nunca mayor de tres meses, estas medidas no han permitido alcanzar los objetivos de control lipídico adecuado, habrá que añadir los fármacos hipolipemiantes en las dosis recomendadas (tabla 6):

1. Estatinas: su mecanismo de acción consiste en aumentar el aclaramiento de las partículas LDL al inhibir la HMG-CoA-re-

Tabla 6. Fármacos hipolipemiantes, dosis, eficacia, efectos adversos y contraindicaciones				
Evidencia (*) Fármaco	Tipo y dosis	Efectos terapéuticos (%)	Efectos adversos	Contraindicaciones
(A) Estatinas	Atorvastatina 10-80 mg	LDL ↓ 18-55	Miopatía, aumento enzimas hepáticas	Hepatopatía activa o crónica
	Simvastatina 10-40 mg	HDL ↑ 5-20		
	Lovastatina 20-80 mg	TG ↓ 7-30		
	Fluvastatina 20-80 mg			
	Pravastatina 10-80 mg			
(A) Fibratos	Gemfibrozilo 600-900 mg	LDL ↓ 5-20	Dispepsia, litiasis biliar, miopatía	Enfermedad renal o hepática graves
	Fenofibrato 200 mg	HDL ↑ 5-20		
	Bezafibrato 400-600 mg	TG ↓ 20-50		
(A) Resinas de intercambio iónico	Colestiramina 4-16 g/d	LDL ↓ 15-30	Gastrointestinales, estreñimiento, malabsorción de otros fármacos	Disbetalopro- teinemia, hipertri- gliceridemia
	Colestipol 5-30 g/d			
(A) Ácido nicotínico	Acipimox	LDL ↓ 15	Vasodilatación cutánea, sofocos, cefalea, hiperglucemia	Hepatopatía, úlcera péptica, diabetes
	Ácido nicotínico 1-2 g/d	HDL ↑ 10-20 TG ↓ 20-40		
Ezetimiba	Ezetrol 10 mg	LDL ↓ 18 HDL ↑ 1-3,5 TG ↓ 0-10	No descritos	No descritos

ductasa, lo que producirá una reducción importante del cLDL (entre un 20-50%), de los triglicéridos (10-20%) y un aumento ligero del cHDL (menos del 10%). En el mercado se dispone de varias clases de estatinas, si bien la intensidad de su efecto no es igual; a iguales dosis, la más potente es atorvastatina, seguida por simvastatina, lovastatina, fluvastatina y pravastatina. Constituyen la familia de fármacos de primera elección para reducir colesterol LDL.

2. Fibratos: Los fibratos actúan mediante la activación de los receptores nucleares PPAR α (peroxisome proliferator-activating receptor α) que modulan la transcripción de distintos genes, entre ellos los que intervienen en la síntesis y oxidación de los ácidos grasos, en la producción de apoproteína A y de la enzima lipoproteinlipasa (LPL). Los tres fármacos de este grupo son: fenofibrato, bezafibrato y gemfibrozilo. Clínicamente, reducen la producción hepática de las partículas VLDL y aumentan su aclaramiento, por lo que disminuirán preferentemente los triglicéridos (entre un 20-50%), aumentando ligeramente el cHDL (entre un 5-20%); también aumentan el tamaño de las partículas LDL. Son los fármacos de primera elección para reducir triglicéridos.

3. Resinas de intercambio iónico: actúan secuestrando por quelación los ácidos biliares resistentes a las enzimas digestivas que producen un aumento en la eliminación del colesterol por las heces. Son útiles para reducir el colesterol total y el cLDL, pero pueden aumentar los triglicéridos (en un 10%). Esto y sus muchos efectos secundarios ha hecho que su uso disminuya de forma drástica.

4. Ácido nicotínico: actúa reduciendo la circulación de ácidos grasos libres y la síntesis hepática de triglicéridos y VLDL por su efecto antilipolítico sobre el tejido adiposo. Produce un descenso de triglicéridos (45%), un aumento del cHDL (hasta un

34%) y un descenso ligero del cLDL (15%). Sus principales inconvenientes son su mala tolerabilidad y que afecta negativamente al control glucémico.

5. Ezetimiba: es el fármaco de aparición más reciente y actúa inhibiendo selectivamente la absorción intestinal del colesterol de la ingestión y de los ácidos biliares, originando una disminución del colesterol total, de cLDL, de apolipoproteína B y de triglicéridos (muy ligera).

Tratamiento combinado con fármacos hipolipemiantes

Si una vez conseguido el objetivo prioritario sobre el cLDL, los triglicéridos permanecen superiores a 200 mg/dL, puede utilizarse el tratamiento combinado. Efectivamente, la combinación de fibratos y estatinas es muy eficaz para controlar las alteraciones del metabolismo lipídico de la diabetes mellitus, cuando éstas no se corrigen con monoterapia. Entre los efectos de esta terapia destaca un descenso de los triglicéridos y un aumento del cHDL muy superior al logrado con estatinas solas. El efecto hipocolesterolemia de las estatinas sólo se ve ligeramente reforzado al asociarse un fibrato.

La combinación de fibratos con estatinas tiene un mayor riesgo de efectos secundarios, en particular de miopatía, y requiere una vigilancia más estrecha del paciente. Conviene tener especial precaución en los ancianos y administrar ambos fármacos con un intervalo de doce horas, no utilizar las estatinas en dosis elevadas, evitar utilizar gemfibrozilo, evaluar función renal y evitar interacciones con otros fármacos. Si se tienen en cuenta estas precauciones, el riesgo de miopatía es muy bajo.

En resumen, los autores quieren concluir con las recomendaciones del grupo de trabajo de Diabetes mellitus y Enfermedad cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes:

- El objetivo primario en la dislipemia diabética es mantener el cLDL <100 mg/dL y, como objetivos secundarios: TG <150 mg/dL y colesterol no-HDL <130 mg/dL.
- El tratamiento se centrará en conseguir el objetivo primario. En los casos con muy alto riesgo cardiovascular (enfermedad cardiovascular clínica o subclínica, nefropatía, asociación con múltiples factores de riesgo), el objetivo será alcanzar un cLDL <70 mg/dL o colesterol no-HDL <100 mg/dL.
- Si tras cambios en el estilo de vida y control de la glucemia no se consiguiera dicho objetivo, se iniciará tratamiento con estatinas en las dosis requeridas. En caso necesario puede asociarse un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol.
- Los objetivos secundarios: cHDL >40 mg/dL y triglicéridos <150 mg/dL. El uso de fibratos se considerará cuando los triglicéridos sean superiores a 200 mg/dL o cHDL <40 mg/dL y será imperativo con TG ≥400 mg/dL.
- La dislipemia mixta puede requerir la asociación de estatinas y fibratos, controlando las posibles complicaciones.
- Los pacientes diabéticos deben ser considerados como individuos de alto riesgo cardiovascular y en consecuencia tributarios de una intervención enérgica para la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Bibliografía

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2005; 28 Supl 1: S4-S36.

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2004; 350: 1.495-1.500.

Carmena R. Dislipemia diabética. En: Carmena R y Ordovás JM. Hiperlipemias. Clínica y Tratamiento. Barcelona: Doyma SA, 1999; 139-153.

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). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA. 2001; 285: 2.486-2.497.

Grundey SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation. 2004; 110: 227-239.

Grupo de trabajo «Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular». Recomendaciones del grupo de trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes. Avances en Diabetología. 2004; 20 (1): 13-18.

Ruiz-Esquidem V, Pérez A. Dislipemia diabética. Evolución y perspectivas terapéuticas. Av. Diabetología. 2004; 20: 64.

Resistencia a la insulina, síndrome metabólico, embarazo y riesgo cardiovascular

R. Carmena, E. Herrera, M. Serrano, J.F. Ascaso

Introducción

La resistencia a la insulina (RI) es un estado fisiopatológico que se define por la falta de respuesta normal a la acción insulínica de tejidos diana como músculo, hígado y tejido adiposo. Con una célula beta normal, la RI provoca una mayor secreción de insulina, alcanzándose un estado de hiperinsulinemia compensador. Las causas de la RI son genéticas (todavía mal conocidas) y ambientales, la más importante de ellas es la obesidad central o visceral.

La definición del síndrome metabólico ha ido variando a lo largo del tiempo, de acuerdo con las diferentes interpretaciones que se han hecho de esta constelación de alteraciones metabólicas y vasculares. Existe acuerdo casi unánime en señalar que la RI es el vínculo fisiopatológico de las alteraciones que constituyen el síndrome metabólico. Aunque no se dispone todavía de unos criterios uniformemente aceptados para su definición, todos los autores están de acuerdo en que la existencia del síndrome metabólico confiere un elevado riesgo cardiovascular. De ahí el interés creciente por su estudio y detección precoz para poder acceder al tratamiento.

Definición del síndrome metabólico

Desde 1922 existen precedentes en la bibliografía que describen la asociación de obesidad, hipertensión, gota y diabetes mellitus en un mismo individuo, bien recogidas en la monografía de Hanefeld y Leonhardt. Sin embargo, el moderno interés por este síndrome arranca en 1988 con la descripción por Reaven de lo que él llamó «síndrome X» y en el que, curiosamente, no incluía la presencia de obesidad. En los tres últimos lustros, la definición del síndrome metabólico (también llamado síndrome de resistencia de insulina) ha ido cambiando al profundizar en su fisiopatología y al sumarle nuevos componentes. En la actualidad, el síndrome metabólico puede describirse como una asociación de varias anormalidades metabólicas y vasculares o hemodinámicas, entre las que destacan la obesidad abdominal o visceral, hipertensión arterial, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado de variada intensidad (generalmente englobadas en el término «disglucemias») y anomalías lipoproteicas que suelen incluir triglicéridos elevados, colesterol HDL (cHDL) bajo y elevación de las partículas LDL pequeñas y densas, que son más aterogénicas. Se detecta también elevación de los marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva, y de factores procoagulantes, caracterizados por una elevación del PAI-1, y un descenso de la adiponectina. Se piensa que todas las alteraciones descritas tienen una base fisiopatológica común: la resistencia periférica a la insulina, acompañada generalmente de hiperinsulinemia compensadora. Dicha resistencia está claramente relacionada con factores genéticos y ambientales, especialmente la obesidad abdominal. El tabaquismo, sedentarismo y factores psicosociales contribuyen también de forma adicional.

En los últimos años, varios grupos de expertos y de sociedades científicas han propuesto diversos criterios para definir el síndrome metabólico, habiéndose alcanzado en la ac-

tualidad casi un acuerdo general. Las llamadas Harmonized Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases, publicadas recientemente por la Sociedad Internacional de Aterosclerosis (IAS) son fruto de un esfuerzo internacional para integrar las varias pautas existentes en la valoración clínica del riesgo de cardiopatía isquémica (ECV) basada en datos procedentes de estudios llevados a cabo en EE.UU. y Europa. Las guías propuestas por la IAS para el diagnóstico del síndrome metabólico utilizan los criterios del Nacional Cholesterol Educational Program Adult Treatment Program III (NCEP ATP III), ya que son pautas de fácil aplicación clínica basadas en la existencia de tres de los siguientes cinco determinantes: aumento del perímetro de la cintura, triglicéridos elevados, cHDL bajo, presión arterial elevada y la glucosa en ayunas alterada. Los puntos de corte específicos para cada uno de esos parámetros se muestran en la tabla 1.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una definición del síndrome metabólico en 1999. En ésta se exige que exista tolerancia anormal a la glucosa o diabetes mellitus, o resistencia a la insulina (valorada con el modelo HOMA), además de otras anormalidades metabólicas de lípidos, hipertensión arterial, etc. Como resultado, esta definición tiende a identificar pacientes que ya tienen una alteración de la regulación del metabolismo de la glucosa o alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Sin embargo, hay numerosas pruebas de que una proporción significativa de pacientes con otros componentes del síndrome metabólico conservan, de hecho, una tolerancia normal a la glucosa. Los criterios propuestos en las «Pautas Armonizadas» permiten identificar a dichos pacientes y proporcionan al clínico una oportunidad para instituir pronto las medidas preventivas, minimizando así el riesgo de desarrollar tolerancia anormal a la glucosa o diabetes mellitus en el futuro.

Tabla 1. Criterios NCEP ATP III y OMS para identificar el síndrome metabólico

National Cholesterol Education Program		Organización Mundial de la Salud	
Al menos 3 de los siguientes:		Tolerancia anormal a la glucosa, diabetes mellitus y/o resistencia a la insulina (HOMA) y al menos 2 de los siguientes:	
Obesidad abdominal (perímetro de la cintura) Hombres >102 cm Mujeres >88 cm		Obesidad abdominal (cintura/cadera) Hombres >0,90 cm Mujeres >0,85 cm y/o IMC >30	
Triglicéridos	>150 mg/dL (≥1,7 mmol/L)	Triglicéridos	≥150 mg/dL (≥1,7 mmol/L)
cHDL Hombres <40 mg/dL (<1,0 mmol/L) Mujeres <50 mg/dL (<1,3 mmol/L)		y/o cHDL Hombres < 35 mg/dL (<0,9 mmol/L) Mujeres <39 mg/dL (<1,0 mmol/L)	
Presión arterial	≥130/85 mmHg	Presión arterial	≥140/90 mmHg
Glucemia en ayunas	≥110 mg/dL* (6,1 mmol/L)	Microalbuminuria ≥20 µg/min o cociente albúmina: creatinina ≥30 mg/g	

*Las guías actuales de NCEP ATP III consideran una glucemia en ayunas ≥110 mg/dL como un factor de riesgo para el síndrome metabólico. Sin embargo, el Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus ha revisado sus criterios para diagnosticar glucemia alterada en ayunas, situando el nuevo punto de corte en ≥100 mg/dL (5,6 mmol/L). Referencias: National Institutes of Health: 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) final report. Circulation. 2002; 106: 3.143-3.421. World Health Organization: Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf.

El tipo de criterio diagnóstico utilizado influye significativamente sobre las estimaciones de prevalencia del síndrome metabólico en una población. Dentro de la misma población se han observado diferencias significativas en las proporciones de predominio, según se usen los criterios de NCEP ATP III o los de la OMS. En conjunto, se puede afirmar que los criterios NCEP ATP III identifican sobre todo a individuos con alto riesgo cardiovascular, mientras que los criterios de la OMS, más centrados en alteraciones glucémicas, identifican sobre todo a individuos con riesgo elevado de sufrir diabetes mellitus tipo 2. Usando los criterios ATP III, que tienen un umbral diagnóstico más bajo, se identifica un número más alto de individuos con síndrome metabólico que cuando se utilizan los criterios de la OMS. El Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) ha introducido algunas modificaciones interesantes en los criterios de la OMS, como son: (a) se define la obesidad abdominal cuando el perímetro de la cintura es ≥ 94 cm. (b) determinar la insulina plasmática en ayunas como estimación de la RI, en sustitución del *clamp* euglucémico, y (c) utilizar la glucemia alterada en ayunas en vez de la tolerancia anormal a la glucosa. Se debe finalmente subrayar que, por ahora, no se dispone de datos comparativos sobre la asociación del síndrome metabólico con el riesgo cardiovascular usando cada una de las definiciones.

El concepto de síndrome metabólico es útil en clínica porque permite identificar individuos con alto riesgo cardiovascular. Además, da testimonio de que el riesgo de ECV puede existir independientemente de los valores de cLDL, como han puesto de relieve varios estudios epidemiológicos. La obesidad abdominal, hipertensión y diabetes son factores de riesgo muy importantes para el desarrollo de ECV. Por consiguiente, diagnosticando el síndrome metabólico y tratando precoz e intensamente todos sus componentes se puede reducir el riesgo de ECV más allá de lo conseguido simplemente disminuyendo los valores de cLDL.

Componente de obesidad abdominal

En los últimos años, los esfuerzos de la investigación se han centrado en desvelar y comprender mejor la relación existente entre la obesidad y el síndrome metabólico, especialmente teniendo en cuenta el preocupante ascenso de la prevalencia de obesidad a escala mundial. Con más de 300 millones de adultos clínicamente obesos en el mundo, la obesidad se está convirtiendo en uno de los principales contribuyentes a la carga global de enfermedades crónicas e invalidez. Un aumento en la ingestión calórica, junto a una actividad física disminuida, ha llevado a un importante ascenso del número de obesos en Norteamérica, Reino Unido, Europa Oriental, Medio Oriente, las islas de Pacífico, Australia y China. Incluso los países en vías de desarrollo, y algunas zonas de África están observando un aumento en la incidencia de obesidad, a pesar de la presencia concomitante de malnutrición.

La obesidad y el sobrepeso son factores de riesgo muy significativos para la aparición de varias enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus tipo 2, arteriosclerosis, hipertensión arterial, ictus y algunas formas de cáncer. Aunque el índice de masa corporal (IMC) se usa habitualmente como una medida subrogada de la cantidad de grasa total del cuerpo, no tiene en cuenta la distribución global de la grasa. La distribución de grasa corporal, sin embargo, es un potente e independiente factor pronóstico de complicaciones metabólicas y cardiovasculares. La obesidad de la parte superior del cuerpo (obesidad central o abdominal, llamada también tipo androide o manzana) es la más estrechamente asociada con dichas complicaciones, muy por encima de lo que ocurre con la obesidad glúteo-femoral, antiguamente llamada también ginoide o tipo pera. La grasa abdominal incluye los depósitos grasos subcutáneos y viscerales, siendo la grasa visceral u omental la más estrechamente asociada con las complicaciones metabólicas y cardiovasculares.

Se sabe que el depósito visceral de grasa está presente en casi el 90% de los pacientes obesos con enfermedad isquémica coronaria. Incluso en pacientes que no pueden considerarse como clínicamente obesos, la acumulación de grasa visceral se ha asociado con tolerancia anormal a la glucosa, hipertensión arterial e hiperlipidemia. El mecanismo fisiopatológico capaz de interrelacionar la grasa visceral abdominal con las complicaciones mencionadas sigue siendo desconocido, pero su situación anatómica, con el drenaje venoso directo al hígado de los ácidos grasos libres, así como las diferencias en las propiedades intrínsecas de tejido adiposo visceral comparadas con las del tejido adiposo subcutáneo, podría desempeñar un papel importante. La grasa visceral abdominal puede determinarse con gran exactitud usando técnicas de imagen, como la resonancia magnética o la tomografía axial computarizada, pero las medidas antropométricas, como el perímetro de la cintura, son más prácticas y asequibles en la clínica.

La mayoría de los autores considera que el perímetro de la cintura es una medida suficientemente sensible y específica para determinar la obesidad visceral abdominal, con menos errores que el llamado índice cintura/cadera u otras medidas de obesidad global, como el IMC. Por eso, las pautas del NCEP ATP III recomiendan usar el perímetro de la cintura como una medida de obesidad abdominal.

Recientemente (abril 2005) la International Diabetes Federation (IDF) ha propuesto modificar los criterios diagnósticos del síndrome metabólico con arreglo a los puntos que se exponen en las tablas 2a y 2b. Como puede observarse, los puntos de corte para definir la obesidad central se han cambiado sustancialmente y se tienen en cuenta las diferencias entre etnias como se comenta más adelante. Además, la elevación de la glucemia plasmática en ayunas se define ahora a partir de 100 mg/dL.

Tabla 2a. Criterios para síndrome metabólico (IDF 2005)

- Obesidad abdominal** (criterio obligatorio) más 2 de los siguientes:
- **Triglicéridos** ≥ 150 mg/dL o individuos con tratamiento hipolipemiantes específico
 - **cHDL** ≤ 40 mg/dL en hombres o ≤ 50 en mujeres
 - **Presión arterial** $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento hipotensor previo
 - **Glucosa** plasmática en ayunas ≥ 100 mg/dL o diagnóstico previo de diabetes

Tabla 2b. Nuevos criterios para obesidad abdominal o perímetro de cintura patológica (IDF 2005)

	Hombres (cm)	Mujeres (cm)
Caucasianos	>94	>80
China y SE Asia	>90	>80
Japón	>85	>90

Esta propuesta de la IDF se basa en la poderosa influencia que la etnia ejerce sobre la relación entre perímetro de cintura y los factores de riesgo coronario. Para los hombres y mujeres de origen asiático, el riesgo coronario comienza a elevarse con valores más bajos de IMC y de perímetro de cintura, comparados con hombres y mujeres europeos. Por ello, los puntos de corte del perímetro de la cintura deben ser diferentes. Se han constatado diferencias adicionales en la susceptibilidad a la ECV entre diversas poblaciones. Por ejemplo, los individuos de raza negra son menos propensos a la acumulación del tejido adiposo visceral que los individuos blancos para cualquier nivel de grasa del cuerpo total (medida por IMC) o expresado por el perímetro de la cintura.

Por consiguiente, aunque los criterios diagnósticos del NCEP ATP III representan un notable adelanto, proporcionando al clí-

nico marcadores del síndrome metabólico sencillos y fáciles de obtener, éstos no pueden usarse para determinar el riesgo en todas las poblaciones mundiales.

Nuevos factores de riesgo para el síndrome metabólico y ECV

Varios estudios recientes han identificado la existencia de un estado proinflamatorio como otro componente significativo del síndrome metabólico. La proteína C reactiva (PCR) es un marcador muy sensible para la inflamación sistémica y se considera que un nivel de PCR elevado es un factor pronóstico significativo para la aparición de síndrome metabólico, diabetes mellitus y ECV.

En diversos estudios independientes se ha demostrado que los niveles de PCR plasmáticos elevados pueden correlacionarse significativamente con cada componente del síndrome metabólico, incluso la resistencia de insulina, dislipemia, hipertensión arterial y aumento de la masa grasa visceral. Aunque un nivel de PCR elevado no forma parte de los criterios diagnósticos de síndrome metabólico según el NCEP-ATP III, sí hay numerosas pruebas de que los niveles de PCR elevados en pacientes con síndrome metabólico mejoran y amplían la información pronóstica sobre su riesgo cardiovascular. Un valor elevado de PCR también es un factor pronóstico significativo de disfunción endotelial, que es un denominador común de todos los componentes del síndrome metabólico, incluyendo la obesidad visceral, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipemia. Por otra parte, la disfunción endotelial es un factor pronóstico significativo e independiente de ECV. Además, en pacientes con síndrome metabólico es frecuente observar la existencia de marcadores de disfunción endotelial, como microalbuminuria o hiperhomocisteinemia. Recuérdese también que la homocisteína es un factor pronóstico independiente de ECV, aunque el

mecanismo por el cual podría causar la lesión vascular es desconocido. Otro componente importante del síndrome metabólico es un estado protrombótico.

Desde hace tiempo, las anormalidades de la hemostasia y del sistema fibrinolítico, junto con hiperagregabilidad plaquetaria, hipercoagulación e hipofibrinólisis han sido asociadas con la aterosclerosis. Es interesante observar que los datos disponibles hasta ahora sugieran que la elevación de los inhibidores de la fibrinólisis, como el inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI-1), se correlacionan significativamente con varios componentes del síndrome metabólico, como la obesidad, distribución centrípeta de la grasa y resistencia a la insulina. El mecanismo fisiopatológico que subyace a estas asociaciones tiene que ser elucidado todavía, aunque se sabe que la insulina regula el gen del PAI-1, que aparece sobreexpresado en el hiperinsulinemia.

La hiperuricemia y los valores plasmáticos de leptina elevados son otros nuevos factores de riesgo emergentes que pueden encontrarse como componentes adicionales del síndrome metabólico.

Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular

Hay pruebas crecientes de que el riesgo de ECV no se limita sólo a la hipercolesterolemia y que el tratamiento de otros factores de riesgo no relacionados con los lípidos puede reducir significativamente el riesgo de ECV más allá de lo conseguido reduciendo los niveles de cLDL. El síndrome metabólico y sus distintos componentes confieren un riesgo cardiovascular adicional, por lo que las guías del NCEP ATP III identifican al síndrome metabólico como un objetivo terapéutico secundario para reducir el riesgo cardiovascular una vez alcanzado el objetivo de reducción de los valores de cLDL. Para algunos autores, los algoritmos actuales para calcular el riesgo de ECV, como los de

Framingham y PROCAM, pueden infravalorar el verdadero riesgo para ECV en los pacientes con síndrome metabólico, pero no todos están de acuerdo con esta opinión.

Sin embargo, una vez establecido el diagnóstico de síndrome metabólico, una forma razonable de estimar el riesgo sería aumentar en una categoría el estado de riesgo absoluto previamente calculado con los algoritmos de Framingham o PROCAM. Por lo tanto, un individuo con un riesgo de ECV estimado como moderado según dichos algoritmos pasaría a la categoría de riesgo moderado-alto si reúne criterios diagnósticos de síndrome metabólico. Igualmente, los clasificados como riesgo moderado-alto pasarían a ser de riesgo elevado en caso de presentar síndrome metabólico.

Datos derivados de ensayos clínicos

Aunque los actuales algoritmos para calcular el riesgo de ECV no toman en consideración la existencia del síndrome metabólico, los resultados de varios estudios prospectivos llevados a cabo en Europa, como el Bruneck, el Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Study y el Botnia, demuestran claramente que los individuos con síndrome metabólico tienen hasta tres veces más riesgo de morbilidad y mortalidad por ECV incluso en quienes están libres de patología coronaria al inicio de la observación.

Los análisis estadísticos *post hoc* de grandes estudios prospectivos, como el West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) y el Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), han demostrado también una relación significativa entre el riesgo coronario y el número de componentes del síndrome metabólico identificados en los individuos. En un subgrupo de individuos incluidos en el estudio WOSCOPS, el riesgo calculado de ECV fue 2,3, 3,2 y 3,7 veces más alto en los que presentaban 2, 3 y ≥ 4 componentes del síndrome metabólico, respectivamente. Aunque la relación entre los valo-

res elevados de cLDL y ECV está bien establecida en la bibliografía, la contribución relativa al riesgo coronario de la hipertrigliceridemia y de los valores bajos de cHDL está definida con menos precisión. Sin embargo, algunos datos disponibles sugieren que la asociación de hipertrigliceridemia y cHDL bajo en individuos con un cLDL elevado aumente considerablemente el riesgo coronario. En un análisis *post hoc* del Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), el subgrupo de pacientes con la llamada «tríada lipídica» (hipertrigliceridemia, cHDL bajo y cLDL elevado) mostró mayor número de otros componentes del síndrome metabólico y mayor riesgo coronario en el grupo placebo comparados con los pacientes con elevación aislada del cLDL. Además, los individuos con la «tríada lipídica» tratados con simvastatina fueron los que precisamente alcanzaron las mayores reducciones en la tasa de accidentes coronarios.

Prevención y tratamiento del riesgo cardiovascular en individuos con síndrome metabólico

Las recomendaciones clínicas para la valoración y dirección del riesgo cardiovascular, incluyendo en él al síndrome metabólico, están disponibles en varias pautas y guías de consenso a escala nacional e internacional. Los documentos más significativos, que cabe destacar, son las recomendaciones del Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (disponible en la red <http://www.escardio.org/scinfo/Guidelines/cvdprevention.pdf>), el llamado en EE.UU. National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (disponible en la red <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf>) y el documento de la International Atherosclerosis So-

ciety Harmonized Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases, que constituye un válido esfuerzo para integrar y armonizar las diversas recomendaciones y guías de EE.UU. y Europa, así como las de otras sociedades científicas nacionales o internacionales, y que se encuentra disponible en la red en: <http://www.athero.org/download/fullreport.pdf>.

Intervención clínica multifactorial

Según las guías publicadas por la IAS, la actitud terapéutica ante un individuo con múltiples factores de riesgo coronario debe basarse en intervenciones multifactoriales que incluyan, como medida principal, cambios en los hábitos y estilo de vida, además del tratamiento farmacológico. Dado que el síndrome metabólico es una constelación de distintas alteraciones interrelacionadas, su tratamiento exige un enfoque multifactorial de todos los factores de riesgo y la puesta en marcha de medidas preventivas. La clave para llevar a cabo este enfoque terapéutico está en el reconocimiento del síndrome metabólico como una entidad patológica que engloba un conjunto de factores de riesgo coronario. La presencia de cualquiera de estos factores debe incitar al clínico a explorar la posibilidad de que su paciente pueda también tener otros componentes del síndrome metabólico todavía no identificados. Por ejemplo, un paciente con una historia de diabetes mal controlada o hipertensión puede también tener, o desarrollar con el tiempo, otros factores de riesgo, componentes del síndrome metabólico, que elevarán su riesgo global de ECV.

En la práctica clínica, los criterios propuestos por el NCEP ATP III son los usados habitualmente para establecer el diagnóstico del síndrome metabólico, pautar el tratamiento y, en estudios epidemiológicos, conocer su prevalencia. Una vez establecido el diagnóstico, los factores de riesgo identificados (obesidad, dislipemia, hipertensión, hiperglucemia, etc.) se

Tabla 3. NCEP ATP III Clasificación de valores plasmáticos de cLDL, triglicéridos y cHDL

cLDL	Categoría de LDL
<100 mg/dL (2,59 mmol/L)	Óptimo
100-129 mg/dL (2,59-3,36 mmol/L)	Casi óptimo
130-159 mg/dL (3,37-4,13 mmol/L)	Límite alto
160-189 mg/dL (4,14-4,91 mmol/L)	Alto
≥190 mg/dL (4,92 mmol/L)	Muy Alto
Triglicéridos	Categoría de triglicéridos
<150 mg/dL (1,69 mmol/L)	Normal
150-199 mg/dL (1,69-2,24 mmol/L)	Límite alto
200-499 mg/dL (2,24-5,63 mmol/L)	Alto
≥500 mg/dL (5,63 mmol/L)	Muy alto
cHDL	Categoría HDL
<40 mg/dL (1,0 mmol/L)	HDL bajo
≥60 mg/dL (1,56 mmol/L)	HDL alto
Referencia: National Institutes of Health: 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) final report. Circulation. 2002; 106: 3.143-3.421.	

tratarán adecuadamente y se establecerán los cambios apropiados en el estilo de vida, como abandono del tabaco o del sedentarismo, dieta, etc. Respecto a los factores o marcadores de riesgo recientemente identificados y mencionados más arriba, es recomendable su búsqueda, aunque la decisión de intervenir sobre ellos se deja por ahora a criterio del médico y a la valoración del riesgo global de cada paciente, teniendo en cuenta los antecedentes familiares de ECV y la disponibilidad de recursos.

El tratamiento dietético y farmacológico de los diferentes componentes del síndrome metabólico se detallan en otros capítulos de esta monografía. Tan sólo, y referido a las alteraciones lipídicas, parece útil finalizar recogiendo (tabla 3) los criterios del NCEP ATP III sobre los valores ideales de cLDL, triglicéridos y cHDL, señalando que en una reciente publicación de estos mismos autores se recomienda alcanzar valores de cLDL inferiores a 70 mg/dL en los individuos de muy alto riesgo, como son los diabéticos tipo 2 con síndrome metabólico.

Cambios en la sensibilidad insulínica e hiperlipidemia en el embarazo

El embarazo constituye una situación fisiológica en la que se produce resistencia insulínica, lo que incrementa el riesgo de la madre de desarrollar diabetes. A su vez, los cambios en el metabolismo lipídico que tienen lugar a lo largo de la gestación desencadenan en la madre una abierta hiperlipidemia, que revierte en cuanto se produce el parto. Alteraciones en estas manifestaciones, como las que se producen en estados de malnutrición, pueden tener consecuencias en el feto, afectando al programa de acontecimientos moleculares que determina su desarrollo normal, con consecuencias que a veces no se manifiestan en la etapa perinatal, pero que le predisponen al desarrollo de determinadas patologías en la edad adulta, como enfermedad cardiovascular, hipertensión, obesidad o diabetes.

A lo largo del embarazo se producen dos fases claramente diferenciadas. Durante los dos primeros tercios, el crecimiento del feto es pequeño y la madre acumula una considerable proporción de los nutrientes que ingiere en forma de depósitos grasos. Estos cambios son facilitados por el desarrollo de una hiperinsulinemia en presencia de una normal, o incluso aumen-

tada, sensibilidad insulínica. En el último tercio, el crecimiento del feto es muy rápido, lo que implica un sustancial incremento del paso de nutrientes a través de la placenta. Ello hace que la madre pase a una situación catabólica, con acelerada movilización de las reservas grasas mediante la activación de la lipólisis del tejido adiposo, lo que es facilitado por la resistencia insulínica que se presenta en esta etapa. La activa lipólisis del tejido adiposo en la gestante contribuye al desarrollo de la hiperlipidemia, que es especialmente intensa en el tercer trimestre.

Hiperlipidemia materna

La hiperlipidemia materna corresponde a un incremento en los niveles circulantes de triacilgliceroles, con aumentos más moderados en fosfolípidos y colesterol. A su vez, aunque el principal componente de ese aumento de los triacilgliceroles plasmáticos corresponde a las VLDL, se produce también un aumento en el contenido de triacilgliceroles en las otras lipoproteínas de mayor densidad, LDL y HDL, que normalmente los transportan en muy escasa proporción. El aumento de VLDL-triacilgliceroles en la gestante es consecuencia de un aumento de su producción hepática y una disminución en su catabolismo por reducción de la actividad lipoproteína lipasa (LPL) extrahepática (figura 1). Ese aumento de los VLDL-triacilgliceroles en presencia de un aumento en la actividad de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) que se produce a mitad de la gestación y de una disminución en la actividad de la lipasa hepática, que también tiene lugar en el último tercio de la gestación, contribuyen al cúmulo de triacilgliceroles en las LDL y HDL (figura 1).

Como también se resume en la figura 1, los factores hormonales que son responsables de esa hipertriacilgliceridemia en la gestante son la resistencia insulínica y el incremento en la concentración plasmática de estrógenos que se produce en la última parte de la gestación. La resistencia insulínica es responsable de la activación de la lipólisis en tejido adiposo, lo cual faci-

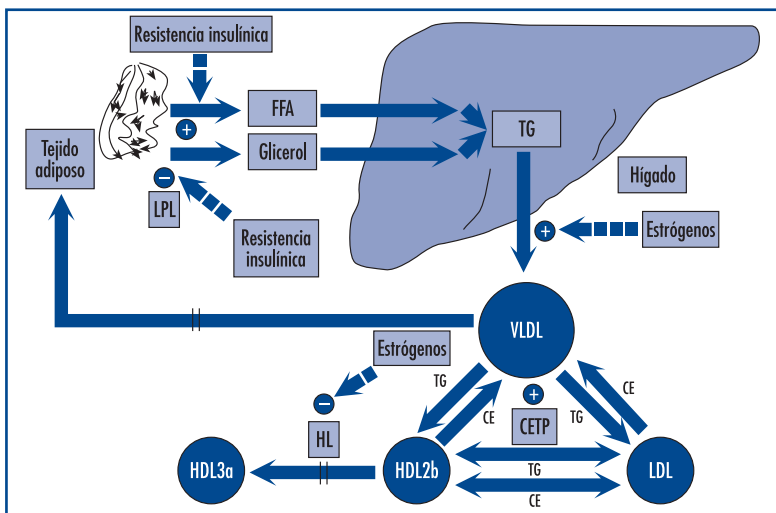


Figura 1. Esquema de los principales cambios en el metabolismo lipídico que tienen lugar en el último tercio de la gestación y que son responsables de la hipertriacilgliceridemia de la madre. La activa lipólisis del tejido adiposo acelera la llegada de ácidos grasos libres (FFA) y glicerol al hígado, contribuyendo así a la mayor producción de triacilglicéridos (TG), que salen a la circulación asociados a las VLDL. El incremento de VLDL-triacilglicéridos en sangre, junto a un aumento en la actividad de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP), facilita la transferencia de TG de las VLDL a las LDL y a las HDL, a cambio de ésteres de colesterol (CE). Las HDL2b, ricas en TG, llegan a acumularse, ya que se produce también una inhibición de la lipasa hepática (HL), que reduce la transformación de las HDL2b en HDL3a, pobres en TG y ricas en ésteres de colesterol (CE). En la figura se indican también los factores hormonales que controlan estos cambios, la resistencia insulínica y los estrógenos.

lita la liberación a la circulación de glicerol y ácidos grasos libres, que llegan al hígado, donde tras su respectiva activación a glicerol-3-fosfato y acil-CoA, son reesterificados en la síntesis de triacilglicéridos y su subsiguiente salida a la circulación asociados a las VLDL. La resistencia insulínica también es responsable de la disminución en la actividad de la LPL en tejido adiposo. El aumento de los estrógenos circulantes también contribuye a la hipertriacilgliceridemia materna, ya que estimulan la producción hepática de VLDL y reducen la expresión y actividad de la lipasa hepática.

Consecuencias de la malnutrición o la hipercolesterolemia materna

En los últimos años, se ha documentado firmemente que alteraciones en la nutrición fetal y en la infancia pueden causar aterosclerosis, hipertensión o diabetes en el adulto. La principal alteración nutricional durante la etapa perinatal que se ha asociado con ese riesgo de padecer enfermedad en el adulto es la malnutrición durante la gestación, responsable a su vez de un bajo peso en los recién nacidos. Mediante estudios en la rata, recientemente se ha demostrado que esa malnutrición es especialmente crítica cuando se circunscribe a la primera mitad de la gestación, lo que da lugar a una intolerancia a la glucosa en las crías cuando son adultas.

Por otro lado, se ha demostrado también que la hipercolesterolemia materna durante las primeras etapas de la gestación puede producir lesiones vasculares en el feto, potenciando el riesgo de padecer aterosclerosis en etapas posteriores de la vida. Esa hipercolesterolemia puede asociarse a un incremento en la peroxidación lipídica y mediante estudios con conejos se ha observado que, aunque la hipercolesterolemia materna puede no causar hipercolesterolemia en las crías, éstas presentan un incremento de productos de peroxidación lipídica, con el consiguiente riesgo de iniciarse el proceso aterogénico y sus consecuencias a largo plazo.

Así pues, como se ha revisado recientemente, la importancia de estos hallazgos por sus consecuencias en la salud del adulto obliga a ser especialmente rigurosos a la hora de aconsejar una adecuada dieta en la gestante, no sólo en cantidad sino también en calidad. De hecho, el excesivo consumo de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, como es el caso de los omega-3 durante la etapa perinatal, puede tener consecuencias negativas en el desarrollo posnatal. Por tanto, el abuso en el consumo de alimentos suplementados con agentes teóricamente «saluda-

bles» en la gestante es arriesgado, ya que puede dar lugar a desviaciones nutricionales con consecuencias imprevisibles para su descendencia, incluido el riesgo de padecer aterosclerosis o diabetes cuando sean adultos.

Bibliografía

Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003; 26: 575-581.

Grundey SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110: 227-239.

Hanefeld M. The metabolic syndrome: Roots, myths, and facts. En: Hanefeld M, Leonhardt W. *The metabolic syndrome*. Jena: G Fisher, 1997; 14-24.

Herrera E, Dodds P. Dietary fat, pregnancy and the prevention of heart disease. En: Arnoldi A, ed. *Functional foods, cardiovascular disease and diabetes*. Cambridge and Boca Raton: Woodhead Publishing Limited and CRC Press, 2004; 283-306.

Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and consequences in the fetus and newborn. *Endocrine*. 2002; 19: 43-55.

Herrera E, López-Soldado I, Limones M, Amusquivar E, Ramos MP. Lipid metabolism during the perinatal phase, and its implications on postnatal development. *Int J Vital Nutr Res*. 2005 (en prensa).

Herrera E. Metabolic changes in diabetic pregnancy. En: Djelmis J, Desoye G, Ivanisevic M, eds. *Diabetology of pregnancy*. Basilea: Karger, 2005; 34-45.

Herrera E, Ramos P, Martín A. Control by insulin of adipose tissue lipoprotein lipase activity during late pregnancy in the rat. En: Shafrir E, ed. *Frontiers in Diabetes Research. Lessons From Animal Diabetes III*. Londres: Smith-Gordon, 1990; 551-554.

Hills SA, Balkau B, Coppach SW. The EGIR-RISC Study: Relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk. *Diabetología*. 2004; 47: 566-570.

International Atherosclerosis Society: Harmonized Clinical Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Vascular Disease. Updated: April 30, 2003. Available at <http://www.athero.org>. Accessed November 8, 2003.

Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003; 107: 391-397.

Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM: Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2004; 27: 2.676-2.681.

World Health Organization: Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. Available at http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf. Última visita, noviembre 2003.

World Health Organization: Obesity and Overweight fact sheet. Available at http://www.who.int/hpr/NPH/docs/gs_obesity.pdf. Accessed November 16, 2003.

Hiperglucemia y riesgo cardiovascular en la diabetes

A. Goday, J.T. Real, J. Rubies-Prat

Epidemiología del riesgo cardiovascular en la diabetes

En los países industrializados una tercera parte de la población general no diabética fallece por enfermedad cardiovascular aterosclerótica, proporción que asciende al 80% entre los pacientes con diabetes mellitus y en particular de diabetes tipo 2. Esta elevada tasa de mortalidad corresponde en un 75% a cardiopatía coronaria y el 25% restante a enfermedad cerebrovascular y vascular periférica. Además, más de las tres cuartas partes de los ingresos hospitalarios en los pacientes diabéticos se deben a manifestaciones clínicas de las complicaciones cardiovasculares.

Los conocimientos actuales sobre la relación entre la diabetes mellitus (DM) y el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular se iniciaron en 1948 con el estudio Framingham, y sus principales hallazgos han sido posteriormente corroborados y ampliados por otros muchos estudios epidemiológicos. Uno de éstos es el Paris Prospective Study, en el que el riesgo cardiovascular en los diabéticos se vinculaba de manera especial con el aumento de triglicéridos plasmáticos; aun así, el estudio que ha tenido mayor impacto es el de Haffner et al., en el que se comparó la incidencia de infarto mortal y no mortal a lo largo de siete años en 1.373 individuos no diabéticos y en 1.059 diabéticos, en ambos grupos con individuos con y sin infarto agudo de mio-

cardio (IAM) previo, los diabéticos sin infarto previo tenían un riesgo de sufrir un IAM similar al de los no diabéticos con IAM previo. Estos hallazgos concuerdan con los del estudio OASIS, también prospectivo, con seis cohortes de diferentes países con un total de 8.013 individuos y un seguimiento de dos años. La conclusión principal fue que los diabéticos sin enfermedad cardiovascular tenían la misma morbilidad que los no diabéticos con enfermedad coronaria, definida en estos últimos por un ingreso por angina inestable o por un infarto sin onda Q. En contraposición, en el estudio de Evans et al., después del seguimiento de una cohorte de 3.477 pacientes diabéticos tipo 2 y otra de 7.414 pacientes con IAM, se concluyó que los pacientes diabéticos tenían un menor riesgo cardiovascular que los pacientes con infarto previo. Se ha sugerido que las divergencias entre las conclusiones de este último estudio y los previamente comentados podrían radicar en un sesgo en la selección muestral, en el sentido de que en el estudio de Evans et al. la diabetes era de diagnóstico reciente. Más adelante, en este mismo capítulo se analizará la relación entre diabetes y riesgo de enfermedad cardiovascular con análisis de estudios de intervención. Sin embargo, se puede adelantar que el estudio de Haffner et al. es uno de los de mayor impacto y en él se ha basado el Panel III del National Cholesterol Education Program y la American Diabetes Association para equiparar la DM a la situación de prevención secundaria.

En el conjunto de los muy diversos estudios está ampliamente aceptado que el riesgo relativo de presentar enfermedad cardiovascular en los pacientes con DM tipo 2 respecto a la población general es de 2 a 4, que las tasas más elevadas de incidencia de enfermedad cardiovascular se dan en las mujeres y que en éstas desaparece la habitual protección frente al riesgo de presentar enfermedad cardiovascular que les confiere su estatus hormonal antes de la menopausia. Además, en el caso de la mujer está bien documentado que el riesgo de

sufrir un episodio de enfermedad cardiovascular está ya sustancialmente elevado antes de que se establezca el diagnóstico clínico de DM tipo 2.

Por otra parte, el hecho de ser diabético implica una mayor gravedad de la enfermedad cardiovascular, ya que las lesiones ateroscleróticas se desarrollan más precoz y rápidamente que en la población no diabética. Además, son más difusas y generalizadas con una mayor frecuencia de placas vulnerables. En las fases iniciales, la enfermedad cardiovascular puede pasar más desapercibida debido a que su expresión clínica es más silenciosa. Por otra parte, se puede afirmar en general que en todas las localizaciones de la enfermedad cardiovascular ésta suele ser más grave y de peor pronóstico en la mujer. Cuando la cardiopatía coronaria es ya manifiesta, los pacientes con DM presentan un mayor riesgo de complicaciones hospitalarias y una mayor mortalidad. El tratamiento fibrinolítico ofrece resultados más pobres y los resultados de los procedimientos de revascularización son también peores que en los no diabéticos. A largo plazo, después de un episodio coronario agudo sucede algo similar, con mayores tasas de reinfarto, de insuficiencia cardíaca y de muerte en los pacientes diabéticos. En el caso de la enfermedad vascular periférica, el pronóstico es también peor en los diabéticos, con mayores tasas de amputación de extremidades. Y por lo que respecta a la enfermedad cerebrovascular, en los diabéticos después de un ictus hay más riesgo de recidiva, de demencia y de muerte.

La magnitud del problema sanitario se evidencia cuando, además de las elevadas tasas de morbimortalidad por enfermedad cardiovascular en el paciente diabético, se considera la elevada prevalencia de la diabetes en nuestro medio. En la actualidad, en España, el estudio Al Andalus llevado a cabo a finales de la década de los ochenta del siglo pasado reveló que la prevalencia de DM tipo 2 era del 6,5% y que ascendía al 14% para los indivi-

duos de más de 60 años. Posteriormente, el estudio DRECE II estableció que la prevalencia de diabetes en el estrato de edad comprendido entre los 35 y 64 años era del 8,3% y, para este último segmento etario en un estudio de ámbito nacional realizado en el año 2001, la prevalencia de DM llegó a ser del 17%. En una reciente revisión realizada por uno de los autores, se evalúa que en España la prevalencia de diabetes en la población de edad comprendida entre los 38 y 89 años es del orden del 10% y que el número de pacientes conocidos afectados de diabetes tipo 2 se halla entre uno y 1,25 millones de pacientes, y que si se incluyen los casos de diabetes ignorada o no diagnosticada alcanzaría la cifra de dos millones de personas. Una simple operación aritmética indicará la carga de enfermedad cardiovascular atribuible a la DM. Pero el futuro es todavía más sombrío si se tiene en cuenta el progresivo aumento de la prevalencia de diabetes tipo 2 en los últimos decenios. En un reciente estudio de Centers for Disease Control and Prevention del National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion de los Estados Unidos, basándose en los datos de la encuesta de salud que periódicamente recogen las autoridades sanitarias de aquel país, en los datos del censo y los estudios previos de la DM como causa de muerte, se evalúa que para los nacidos en el año 2000, el riesgo de presentar diabetes a lo largo de la vida es del 32,8% para los niños y del 38,5% para las niñas. Si en los próximos años se dieran en España las mismas frecuencias de sedentarismo, exceso de ingestión calórica y obesidad que en los Estados Unidos, se obtiene una prevalencia de diabetes similar a la prevista para la población norteamericana. Y esto parece que puede ser así, ya que por ejemplo, en un reciente estudio de Ascaso et al., se ha observado que en una población sana, muy representativa de la población general de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 55 a 65 años, la prevalencia de resistencia a la insulina es del 47%, la de obesidad abdominal del 52% y la de síndrome metabólico del 49%. Y si se toman datos más generales de la población española por lo que

respecta a la prevalencia de obesidad en la población adulta, ésta en el año 1977 era del 12% según los datos de la Encuesta Nacional de Salud. En el estudio más amplio, llevado a cabo por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad con datos de peso y talla medidos, la prevalencia global de obesidad es del 13,4%, siendo más elevada después de los 45 años y más perceptible en las mujeres y en las personas de menor nivel educativo. Además, los datos actuales de niños españoles en el estudio Cuatro Provincias parecen confirmar estas perspectivas al haberse detectado una prevalencia de sobrepeso entre el 28,9 y el 34,5%, y una prevalencia de obesidad entre el 8,5 y el 15,7%.

Mecanismos del riesgo

El aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en la DM viene en gran parte determinado por la mayor prevalencia de hipertensión arterial y también por las complejas alteraciones lipoproteicas que presentan los diabéticos, incluyendo la glucosilación de las lipoproteínas. Estas alteraciones se han descrito ampliamente en otros capítulos de esta monografía. Sin embargo, el peso de estos factores de riesgo clásicos no es suficiente para explicar la gran carga de enfermedad cardiovascular en la población diabética y, en este sentido, hay acuerdo unánime de que independientemente de éstos, la diabetes *per se* desempeña un papel sustancial en el desarrollo y progresión de la aterogénesis. Por tanto, el hecho más característico, universal y a la vez definitorio de la DM es la existencia de hiperglucemia. Además, en el caso de la diabetes tipo 2 existe como mecanismo fisiopatológico la hiperinsulinemia.

En primer lugar se analizará el posible papel de la DM *per se*, y más específicamente la hiperglucemia, en relación con la función plaquetaria y la coagulación. Respecto a la primera, hay que recordar que la concentración intraplaquetaria de glucosa no depende de la insulina y que el aumento de la concentración

plaquetaria de glucosa origina, entre otros hechos, un aumento de la formación de anión superóxido. Por otra parte, las plaquetas en el paciente diabético sufren cambios en la homeostasis del calcio, lo que junto a un aumento en la expresión de glucoproteína Ib en la superficie de éstas, repercute mediante su unión con el factor von Willebrand en la interacción plaqueta-fibrina. Por otra parte, en los diabéticos hay un estado de hipercoagulabilidad en relación con una disminuida actividad fibrinolítica debida a un aumento del inhibidor del activador del plasminógeno, a la par que hay un aumento del factor VII y una disminución de antitrombina III. El resultado final de todas estas anomalías sería una mayor predisposición a la formación de trombos y a la persistencia de éstos. Como muchas de las alteraciones involucradas en estos procesos se correlacionan con la glucemia y algunas también con los productos de degradación de la proinsulina, parece que está plenamente justificada la atribución de una parte de la carga de enfermedad aterotrombótica a la DM *per se* independientemente de la concurrencia de otras alteraciones aterogénicas asociadas a ella.

Un segundo aspecto no menos importante al considerar los mecanismos de iniciación y progresión de la aterogénesis es que en la hiperglucemia hay disfunción endotelial con disminución de producción de óxido nítrico y alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio. En la relación entre hiperglucemia, ya sea mantenida o a picos, y la aterogénesis hay que mencionar el importante papel de la glucosilación no enzimática, en la que la glucosa se conjuga con el aminoácido lisina de las moléculas de proteínas. A través de una serie de pasos bien conocidos, se acaban generando condensados de alto peso molecular conocidos como «productos finales de la glucosilación avanzada». Este proceso tiene lugar tanto dentro como fuera de las células y el resultado final será la alteración de la función no sólo de las proteínas, sino también de los lípidos de las membranas celulares y de los ácidos nucleicos. Las proteínas glucosila-

das aumentan el estrés oxidativo y activan las funciones inflamatorias de las células endoteliales, células musculares lisas y macrófagos, con lo que la relación entre hiper glucemia e iniciación y progresión de la placa de ateroma queda bien establecida. Además, las células endoteliales, a diferencia de otras células, son incapaces de regular el transporte transmembrana de glucosa, por lo que en condiciones de hiper glucemia se induce una sobreproducción de superóxido por la cadena mitocondrial de transporte de electrones. El aumento del estrés oxidativo iniciador y perpetuador del proceso de lesión endotelial es consistente con el hallazgo de un aumento moderado de proteína C reactiva en las situaciones de resistencia a la insulina, obesidad e hiper glucemia.

En las células musculares lisas el estatus proinflamatorio viene sugerido por la activación del factor nuclear kappa B, fenómeno que también se observa en las células endoteliales, junto a una activación de la proteína cinasa C y de los receptores para «los productos finales de la glucosilación avanzada». Además, también se produce una disminución de citocinas y de la síntesis de colágeno con un aumento de la actividad de las metaloproteasas, lo que lleva a una inestabilización de la placa de ateroma.

Relación entre riesgo cardiovascular y glucemia basal, glucemia posprandial y hemoglobina glucosilada

Sobre la base de que la DM es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular, y dado que los principales indicadores bioquímicos de DM que se utilizan en la clínica diaria son la glucemia basal o en ayunas, la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y la glucemia posprandial, se han realizado diversos estudios encaminados a definir los puntos de corte de estos tres parámetros bioquímicos que permitan discriminar la presencia o au-

sencia de riesgo cardiovascular en las personas con DM. En este sentido, los resultados son inciertos. La DM se asocia a complicaciones crónicas microvasculares y macrovasculares. Las complicaciones crónicas microvasculares, como la retinopatía diabética, son patognomónicas de la DM y, por tanto, sólo se pueden presentar si existe DM. Por el contrario, las complicaciones macrovasculares no son exclusivas de la diabetes y pueden aparecer en personas que únicamente padecen otros factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial, tabaquismo o hiperlipidemia. En relación con lo anterior, es relativamente fácil definir los niveles de glucemia basal o en ayunas, hemoglobina glucosilada y glucemia posprandial que configuran la presencia o ausencia de riesgo para retinopatía diabética y, de hecho, los puntos de corte utilizados para definir la presencia o ausencia de DM se han establecido sobre la base de la aparición de retinopatía diabética. Por el contrario, en el momento de intentar definir los niveles de glucemia basal o en ayunas, hemoglobina glucosilada y glucemia posprandial que configuran la presencia o ausencia de riesgo cardiovascular, se presentan importantes dificultades que derivan de varios aspectos. En primer lugar, del hecho de que la macroangiopatía no sea exclusiva de la DM. En segundo lugar, del hecho de que exista una clara agregación de los diferentes factores de riesgo cardiovascular, íntimamente correlacionados entre sí, en el contexto del síndrome metabólico. Dado que los puntos de corte para el diagnóstico de DM se han realizado sobre la base del riesgo de retinopatía diabética, que todas las determinaciones utilizadas en el manejo clínico de la DM son variables continuas y que en estadios previos al diagnóstico clínico de DM ya existe riesgo de enfermedad cardiovascular, otro aspecto de gran trascendencia clínica es determinar los puntos de corte de glucemia basal o en ayunas, hemoglobina glucosilada y glucemia posprandial que configuran la presencia o ausencia de riesgo cardiovascular en personas sin diabetes. En este sentido, hay que diferenciar los estudios que relacionan

grado de control glucémico (glucemia basal o en ayunas, HbA_{1c} y glucemia posprandial) con el riesgo cardiovascular en las personas con DM, de los que lo determinan en personas sin diabetes, con metabolismo de los hidratos de carbono «normal». Por último, conceptualmente conviene diferenciar los puntos de corte utilizados para definir riesgo para enfermedad cardiovascular de los que han demostrado beneficio en los estudios de intervención terapéutica.

Por tanto, conviene diferenciar la relación entre los valores de glucemia basal o en ayunas, HbA_{1c} y glucemia posprandial. También se deben discriminar los estudios que analizan el control glucémico y riesgo para microangiopatía de los que lo hacen para macroangiopatía. Un punto importante, así mismo, es diferenciar la relación que existe entre parámetros de control glucémico y complicaciones macrovasculares en población con DM y en población sin DM. Por último, es interesante diferenciar los valores de glucemia basal o en ayunas, HbA_{1c} y glucemia posprandial que se relacionan con riesgo cardiovascular, y por otra parte los que se utilizan o definen como objetivos terapéuticos.

Parámetros de control glucémico y riesgo para micro y macroangiopatía

Los estudios prospectivos que han evaluado el riesgo de retinopatía diabética en relación con los parámetros de control glucémico han demostrado que, a partir de ciertos valores de glucemia en ayunas, glucemia a las dos horas de la sobrecarga oral de glucosa y hemoglobina glucosilada, aumenta claramente el riesgo de retinopatía. Estos puntos de corte son, para la glucemia basal, 126 mg/dL, para la glucemia a las dos horas de la sobrecarga oral, 200 mg/dL, y para la hemoglobina glucosilada, 6%. De hecho, estos datos son los que se han utilizado para plantear puntos de corte diagnósticos de DM. La situación para macroangiopatía es radicalmente diferente, de forma

que la mayoría de los estudios ha demostrado que no existe, para los parámetros de control glucémico, un punto de corte claro entre la ausencia y la presencia de macroangiopatía. En todo caso, incluso en el rango de valores de glucemia y hemoglobina glucosilada considerados como normales, inferiores a los propios de la DM, cifras más elevadas se asocian a mayor riesgo cardiovascular.

Por otra parte, en los estudios de intervención sobre el control glucémico, los resultados sobre prevención de microangiopatía son distintos a los observacionales. En el estudio UKPDS, cuando se analiza a nivel epidemiológico la relación existente, en personas diagnosticadas de DM tipo 2, entre valor de HbA_{1c} y probabilidad de sufrir retinopatía diabética, se obtuvo una correlación lineal, cuanto mayor HbA_{1c}, mayor riesgo de retinopatía, sin detectarse un punto de corte de seguridad por debajo del cual el riesgo de retinopatía desaparezca. Por tanto, aunque se observa un claro beneficio de la reducción de los parámetros de control glucémico sobre el riesgo de retinopatía, no se puede establecer una zona de seguridad de riesgo mínimo o nulo. La relación entre la mejora del control glucémico y las complicaciones macrovasculares se discute en la última parte de este capítulo.

Estudios de intervención en la diabetes y efectos sobre el riesgo cardiovascular

No cabe ninguna duda de que la diabetes y la hiperglucemia crónica son factores mayores de riesgo cardiovascular, como se ha comentado en los apartados anteriores. Es conocido que el riesgo cardiovascular del paciente con diabetes es de 2 a 4 veces superior al del no diabético y que la mortalidad cardiovascular por IAM es el doble en los pacientes con DM. Además, cuando el paciente con DM tiene otros factores clásicos de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial o dislipemia, el

riesgo de sufrir episodios cardiovasculares se incrementa de 4-6 veces frente a los no diabéticos con los mismos factores de riesgo cardiovascular.

En la actualidad, existen suficientes estudios de intervención en pacientes con DM para concluir que hay sólidas evidencias a favor de que el control de algunos factores de riesgo cardiovascular en pacientes con DM logra una prevención eficaz de episodios cardiovasculares, mortalidad cardiovascular y global. Las evidencias se han mostrado en el control intensivo de la hiperglucemia ($HbA_{1c} < 7\%$), en la reducción de LDL colesterol plasmático < 100 mg/dL, en el control de la presión arterial ($< 130/80$ mmHg) y en la reducción de la proteinuria (Turner RC et al.).

En este apartado se comentan los principales estudios de intervención sobre el control de la glucemia y cLDL en la prevención cardiovascular del paciente con DM. La hiperglucemia mantenida de forma crónica, evaluada como valor de la HbA_{1c} , así como la glucemia en ayuno y la glucemia posprandial elevadas, se han relacionado en estudios observacionales prospectivos como factores de riesgo para desarrollar macroangiopatía y episodios cardiovasculares en el paciente con DM. Un reciente metanálisis indica que por cada punto de aumento de la HbA_{1c} , los pacientes con DM tipo 2 incrementan de forma significativa el riesgo de enfermedad cardiovascular, IAM mortal y no mortal, y accidente cerebrovascular (RR entre 1,15-1,25) (Selvin et al.).

Estudios de intervención sobre el control glucémico

La reducción de la HbA_{1c} optimizando el control metabólico con diferentes pautas terapéuticas en diferentes estudios de intervención ha reducido de forma significativa las complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía y neuropatía), pero ha

sido menos eficaz en la prevención de la macroangiopatía o enfermedad cardiovascular del paciente con DM.

En la década de los ochenta se desarrolló el estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) en pacientes con DM tipo 1. Se trataba de un estudio multicéntrico prospectivo y aleatorizado que comparaba el efecto del tratamiento convencional con insulina frente al tratamiento con múltiples dosis de insulina que «casi» normalizaba los valores de la glucemia. La cohorte incluida fue de 1.441 pacientes con una media de seguimiento de 7 años y mostró una reducción significativa entorno al 30-40% en las complicaciones crónicas microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) en los pacientes con DM sometidos al tratamiento con múltiples dosis de insulina.

Con posterioridad, el estudio Kumamoto llevado a cabo en pacientes japoneses con DM tipo 2 analizó si el control intensivo de la glucemia conseguía prevenir el desarrollo de complicaciones crónicas. Se obtuvieron similares resultados al DCCT en la prevención de complicaciones microvasculares en pacientes con DM tipo 2 (Shichiri M et al.).

El UKPDS es un estudio observacional y de intervención aleatorizado, multicéntrico, desarrollado en 4.075 pacientes con DM tipo 2 que recibieron diferentes tratamientos para optimizar el control glucémico. El objetivo del estudio fue conocer y analizar la relación del control metabólico con la prevención de complicaciones crónicas micro y macrovasculares. En cuanto a la prevención de la enfermedad cardiovascular, este estudio mostró que, por cada reducción de un 1% en la HbA_{1c} se producía un descenso del 14% en la aparición de IAM, un 12% en la incidencia de accidente cerebrovascular y un 14% de reducción de mortalidad global (Stratton IM et al.). En el estudio UKPDS, los pacientes obesos con DM que recibieron metformina se be-

neficiaron de una mayor prevención cardiovascular y de mortalidad. Así, en ellos se mostró una significativa reducción en la incidencia de IAM del 39%, de muertes relacionadas con diabetes del 42% y de mortalidad por cualquier causa del 36%.

Finalmente, el DIGAMI, que es un estudio de intervención precoz con tratamiento intensivo mediante insulina en pacientes con DM e infarto agudo de miocardio, mostró una prevención de un 25% en mortalidad cardiovascular en los individuos que recibieron el tratamiento insulínico (Malmberg K). Con posterioridad, el estudio DIGAMI 2 no ha mostrado un mayor beneficio en prevención cardiovascular tras un episodio de IAM según el tratamiento recibido (insulina intravenosa seguida de insulina subcutánea, insulina intravenosa seguida de tratamiento convencional, tratamiento sin insulina). En este estudio, el valor de la glucemia fue un factor pronóstico potente e independiente de la mortalidad a largo plazo en pacientes con DM e infarto agudo de miocardio (Malmberg K et al.).

Un reciente metanálisis, que incluye los principales estudios de intervención sobre la hiperglucemia y reducción de complicaciones crónicas anteriormente comentados (Kumamoto, DIGAMI, UKPDS), muestra que no se obtiene una reducción en la incidencia de accidentes cerebrovasculares, ni de mortalidad global con el óptimo control de la hiperglucemia (Huang ES et al). Además, la prevención de episodios cardiovasculares sería eficaz con HbA_{1c} menor de 6% (y no menor del 7% como recomendaba el estudio UKPDS). Sin embargo, la prevención cardiovascular y mortalidad cardiovascular es muy eficaz si se controlan, además de la hiperglucemia, la presión arterial y la dislipemia.

El estudio EPIC-Norfolk parece indicar que el valor de HbA_{1c} que debe obtenerse para conseguir una prevención cardiovascular eficaz debería ser aún inferior al 5% y que por cada aumen-

to del 1% en la HbA_{1c} se incrementaría el riesgo cardiovascular en un 28% (Kay T et al). En conclusión, los diferentes estudios comentados indican que la optimización del control glucémico muestra un efecto marginalmente significativo sobre la incidencia de episodios cardiovasculares y mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes en prevención primaria y secundaria. En cambio, el control de la presión arterial y de la dislipemia sería muy eficaz.

Estudios de intervención en grupos de riesgo de diabetes

Por otro lado, la intolerancia a la glucosa (IG) es una situación de «prediabetes» que tiene mayor riesgo cardiovascular que la normotolerancia. Algunos estudios han tratado de conocer y analizar si diferentes opciones terapéuticas son capaces, por un lado, de evitar el desarrollo diabetes y, por otro, de disminuir el riesgo cardiovascular de los individuos con IG.

El estudio DPP (Diabetes Prevention Program) se desarrolló para evaluar si una intervención intensiva y eficaz con modificaciones del estilo de vida (dieta, actividad física y educación terapéutica) o metformina evitaba la incidencia de diabetes en individuos con IG. Además, en el mismo estudio también fue evaluada de forma prospectiva la eficacia de la intervención en el control de factores de riesgo cardiovascular y episodios cardiovasculares en individuos con IG. El estudio se desarrolló en 3.234 pacientes con IG que fueron aleatorizados para recibir terapia intensiva de modificaciones en el estilo de vida, metformina o placebo. El grupo de intervención con modificaciones del estilo de vida mejoró significativamente el control de la presión arterial y trigliceridemia, obteniendo similares resultados en la colesterolemia y cLDL que el placebo o metformina. Además, el grupo tratado con modificaciones del estilo de vida incrementó de forma significativa los valores plasmáticos de co-

lesterol HDL frente a metformina o placebo. El uso de fármacos para controlar la presión arterial o la hiperlipidemia fue en el grupo de intervención del estilo del vida un 28 y 25% menor, respectivamente, para obtener los objetivos terapéuticos marcados. Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas en la incidencia de episodios cardiovasculares entre los diferentes grupos de tratamiento (seguimiento de tres años) (Ratner R et al.).

El estudio STOP-NIDDM analizó si el tratamiento con acarbose prevenía la aparición de diabetes y de enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial en individuos con IG. En este estudio se incluyeron 1.429 pacientes con IG que fueron aleatorizados para recibir acarbose (100 mg, 3 veces al día) o placebo y seguidos una media de tres años. La reducción posprandial de la glucosa con acarbose se asoció con una reducción significativa del 49% en episodios cardiovasculares y del 34% en la incidencia de hipertensión arterial.

Por otro lado, existen suficientes evidencias epidemiológicas de que la hiperinsulinemia endógena o la resistencia a la insulina (RI) y los factores de riesgo cardiovascular asociados a ésta (obesidad abdominal, trigliceridemia incrementada o descensos del colesterol HDL plasmático) predicen la mortalidad cardiovascular en pacientes con DM tipo 2 (Despres JP et al.). Por tanto, fármacos utilizados para reducir la RI, como son las glitazonas, en teoría deberían prevenir el riesgo cardiovascular de los pacientes con DM. Así, se conocen los datos del estudio de prevención cardiovascular con pioglitazona (PROactive Study) presentados en el último Congreso de la Sociedad Europea de Diabetes (2005) que muestra una reducción significativa del 16% de episodios cardiovasculares agudos (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y mortalidad prematura cardiovascular) en pacientes con DM tratados con pioglitazona. Es un estudio aleatorizado, multicéntrico, en el que se incluyeron

5.238 pacientes con DM tipo 2 con reducciones significativas de la HbA_{1c} (0,5%), presión arterial sistólica (3 mmHg), trigliceridemia (11%) y elevación de colesterol HDL (19%) en el grupo tratado con pioglitazona frente al grupo tratado con placebo. Falta un mayor número de ensayos de intervención con este grupo de fármacos sensibilizadores de la acción de la insulina que confirmen estos prometedores resultados.

Estudios de intervención sobre la dislipemia

Si bien la optimización del control glucémico tiene un efecto relativamente bajo en la prevención cardiovascular del paciente con DM, el control de los valores plasmáticos del cLDL sí se ha mostrado eficaz en pacientes con DM. Es conocido que tanto el colesterol total, cLDL y la hipertrigliceridemia con cHDL bajo son factores independientes y potentes de riesgo cardiovascular en individuos con DM (Letho et al.).

Diferentes estudios de intervención que se detallan a continuación han mostrado que el control intensivo de la dislipemia en los pacientes con DM previene de forma eficaz la incidencia de episodios cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular y global. El primer estudio de intervención que mostró la eficacia en la prevención secundaria cardiovascular de la reducción del cLDL en individuos con DM fue el 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study). Aunque este estudio no fue diseñado para analizar la población con DM, incluyó a 483 pacientes con DM y 678 con alteración de la glucemia en ayunas; de éstos, el 50% aproximadamente recibió tratamiento con simvastatina. En los individuos con DM o alteración de la glucemia en ayunas que recibieron simvastatina la reducción del riesgo cardiovascular fue del 55% (Herman WH et al.).

El estudio HPS (Heart Protection Trial) aunque tampoco se desarrolló específicamente para estudiar la población con DM,

incluyó a 5.963 individuos con diabetes (1.816 mujeres) que fueron aleatorizados para recibir simvastatina en dosis de 40 mg/día o placebo. El tratamiento con simvastatina se asoció con una reducción significativa del 22% en episodios mayores cardiovasculares y este beneficio en la prevención cardiovascular fue independiente del sexo, edad, lípidos basales, duración de la diabetes y valores de HbA_{1c} al inicio del estudio. Además, este estudio incluyó a 615 diabéticos tipo 1, con una reducción del 13% en los episodios cardiovasculares mayores, aunque no fue estadísticamente significativo (HPS).

Del mismo modo, un análisis *post hoc* del estudio TNT (Treating To New Targets) con atorvastatina 80 mg frente a atorvastatina 10 mg, que incluyó un total de 1.501 pacientes diabéticos con enfermedad coronaria, demostró una reducción significativa del riesgo de padecer episodios cardiovasculares graves de un 25% con tratamiento intensivo con atorvastatina 80 mg frente a atorvastatina 10 mg.

Recientemente, han sido publicados los resultados del estudio CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study). Se trata de un estudio de intervención en prevención primaria, aleatorizado, multicéntrico con 10 mg/d de atorvastatina, en 2.838 pacientes con DM tipo 2. Estos pacientes tenían valores relativamente bajos de cLDL al inicio del estudio (cLDL <160 mg/dL). El estudio tuvo que ser interrumpido por el incremento significativo en prevención de episodio cardiovascular obtenido en el grupo con atorvastatina frente al de placebo. Los resultados del estudio mostraron una reducción del riesgo del primer episodio cardiovascular del 37% (accidente cerebrovascular del 48%, episodios agudos coronarios del 36% y revascularización coronaria del 31%) (Colhoun HM et al.).

Finalmente, el estudio VA-HIT (Veterans Administration HDL Intervention Trial), un ensayo de intervención con gemfibrozilo en varones en prevención secundaria con valores plas-

máticos bajos de cHDL, incluyó a 309 pacientes con DM. El grupo de diabéticos tratados con el fibrato que incrementó su cHDL obtuvo una reducción del 32% en nuevos episodios cardiovasculares frente a los no diabéticos, en los que fue del 18% (Rubins HB et al.).

En conclusión, diferentes estudios de intervención en prevención primaria y secundaria han mostrado el beneficio en la prevención cardiovascular y mortalidad cardiovascular del paciente con DM al optimizar el control de los valores plasmáticos de colesterol LDL y HDL.

Además, es probable que el control intensivo y global de los principales factores relacionados con episodios cardiovasculares en pacientes con DM, la hiperglucemia, la hipertensión y la dislipemia, obtenga los mejores resultados. En este sentido, se desarrolló el estudio Steno-2 (Gaede P et al.), que evalúa la eficacia del control intensivo y global de factores de riesgo cardiovascular en la prevención de complicaciones macrovasculares (episodios cardiovasculares) y microvasculares en pacientes con diabetes tipo 2 del alto riesgo. Se incluyeron 160 pacientes con DM tipo 2 y microalbuminuria (alto riesgo para desarrollar complicaciones micro y macrovasculares) de edad media de 55 años y seguidos durante una media de 7,8 años. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir un tratamiento convencional de diabetes o un tratamiento escalonado intensivo basado en modificaciones del estilo de vida, educación y motivación, y tratamiento farmacológico basado en objetivos estrictos de control de conocidos factores de riesgo. El grupo de tratamiento intensivo logró menores valores significativos de presión arterial sistólica y diastólica, de HbA_{1c} plasmática, de colesterolemia total, LDL colesterolemia y trigliceridemia en ayunas, y de albuminuria de 24 horas. El 44% de los pacientes con DM y tratamiento convencional presentó un episodio cardiovascular frente a un 24% de los pacientes con DM y tratamiento intensivo

(reducción relativa del riesgo del 50%). Además, en los pacientes con DM y tratamiento intensivo se redujo el riesgo de retinopatía, nefropatía y neuropatía autonómica en un 60%.

Bibliografía

Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, Foz M. Prevalencia de la obesidad en España: Estudio SEEDO'97. *Med Clin (Barc)*. 1998; 111: 441-445.

Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med*. 2003; 14: 101-106.

Bartnik M, Malmberg K, Hamsten A, Efendic S, Norhammar A, Silveira A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Abnormal glucose tolerance —a common risk factor in patients with acute myocardial infarction in comparison with population-based controls. *J Intern Med*. 2004 Oct; 256(4): 288-297.

Blake GJ, Pradhan AD, Manson JE, Williams GR, Buring J, Ridker PM, Glynn RJ. Hemoglobin A1c level and future cardiovascular events among women. *Arch Intern Med*. 2004 Apr 12; 164(7): 757-761.

Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 384: 685-696.

Dickinson S, Brand-Miller J. Glycemic index, postprandial glycemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2005; 16: 69-75.

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.

Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55: 657-670.

Heart Protection Study Collaborative Group. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2003; 361: 2.005-2.016.

Kernan WN, Viscoli CM, Inzucchi SE, Brass LM, Bravata DM, Shulman GI, McVeety JC. Prevalence of abnormal glucose tolerance following a tran-

sient ischemic attack or ischemic stroke. Arch Intern Med. 2005 Jan 24; 165(2): 227-233.

Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. Ann Intern Med. 2004 Sep 21; 141(6): 413-420.

Malmberg K. Role of insulin glucose infusion in outcomes after acute myocardial infarction: the diabetes and insulin-glucose infusion in acute myocardial infarction (DIGAMI) study. Endocr Pract. 2004; 2: 13-16.

Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI-2): effects on mortality and morbidity. Eur Heart J. 2005; 26: 650-661.

Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2004 Sep 21; 141(6): 421-431.

Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular.

Recomendaciones del Grupo de trabajo «Diabetes mellitus y Enfermedad cardiovascular» de la Sociedad Española de Diabetes 2006

Grupo de trabajo «Diabetes mellitus y Enfermedad cardiovascular» de la Sociedad Española de Diabetes*

Riesgo cardiovascular

Los pacientes diabéticos tienen un riesgo cardiovascular (RCV) de 2 a 4 veces superior al observado en la población general, riesgo que se mantiene después de ajustar para otros factores clásicos de RCV. En este sentido, las complicaciones cardiovasculares atribuibles a la arteriosclerosis son responsables del 70-80% de todas las causas de muerte en los pacientes diabéti-

*Esperanza Aguillo Gutiérrez, Eloy Álvarez Suárez, David Araujo Vilar, Juan F. Ascaso Gimilio, Antonio Becerra Fernández, Fernando Luis Calvo Gracia, Rafael Carmena Rodríguez, Francisco Carramiñana Barrera, Nieves Carretero Rodrigo, Daniel Cepero García, Pedro Conthe, Fernando Escobar-Jiménez, Juan Antonio García Arnés, Alberto Goday, Diego Gómez Reyes, José Miguel González Clemente, Cristina Hernández Herrero, Antonio Hernández Mijares, Emilio Herrera Castellón, José M^a Ibarra Rueda, Amparo Meoro Avilés, Angel Merchante Alfaro, Jorge Navarro, Juan C. Pedro-Botet, Antonio Pico Alfonso, Gonzalo Piédrola Maroto, José T. Real Collado, Juan Rubies Prat, Pedro Segura Luque, Manuel Serrano Ríos, José Soriano Palao, Antonio Vicente Casanova.

cos y representan más del 75% del total de hospitalizaciones por complicaciones diabéticas.

Las características de las lesiones arterioscleróticas en los pacientes diabéticos son: desarrollo más rápido y precoz, afectación más generalizada y grave, mayor frecuencia de placas inestables e incidencia similar en ambos sexos y mayor presencia de isquemia-necrosis silente o con menor expresividad clínica. Las principales manifestaciones clínicas de la aterosclerosis son la cardiopatía isquémica, los accidentes vasculares cerebrales, la arteriosclerosis obliterante de las extremidades inferiores y la afectación renal y aórtica.

El riesgo de enfermedad cardiovascular y la mortalidad cardiovascular y global también está aumentado en los pacientes con síndrome metabólico en situación de prediabetes.

Las evidencias clínicas actuales y las recomendaciones de consenso apoyan que la diabetes debe ser considerada una situación de alto RCV. Además, la diabetes debe considerarse de muy alto RCV en las siguientes situaciones: enfermedad cardiovascular clínica o subclínica, resistencia a la insulina y síndrome metabólico, presencia de múltiples factores de riesgo como dislipemia y tabaquismo o existencia de microalbuminuria.

Principales factores de riesgo cardiovascular en la diabetes (tabla 1)

Dislipemia

La dislipemia diabética se caracteriza por la asociación de hipertrigliceridemia por aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), disminución de los niveles de colesterol HDL (cHDL), aumento leve-moderado de la concentración de colesterol LDL (cLDL), aumento del índice colesterol total (CT)/cHDL, predominio de partículas LDL pequeñas y densas, aumento de la apoproteína B, aumen-

Tabla 1. Principales factores de riesgo cardiovascular asociados a diabetes

Generales	Propios y más frecuentes de la diabetes
Dislipemia ↑ cLDL (↑ de c-NO-HDL) ↑ TG ↓ cHDL ↑ CT/cHDL ↑ Apo B Predominio de LDL pequeñas y densas Cúmulo de partículas residuales Hipertensión arterial Tabaquismo	Hiperglucemia Glucosilación de lipoproteínas Aumento del estrés oxidativo Resistencia a la insulina y síndrome metabólico Alteraciones de la coagulación Disfunción endotelial Inflamación crónica Microalbuminuria

to de los ácidos grasos libres y aumento de partículas residuales. Si bien la elevación de cLDL es el principal factor pronóstico de riesgo en la diabetes y, por tanto, el objetivo terapéutico primario que conseguir, el cHDL y los triglicéridos son factores de RCV que contribuyen de forma decisiva al elevado RCV de la diabetes. La prevalencia de dislipemia es 2-3 veces más frecuente en la población diabética que en la no diabética, aproximadamente 40-60%.

En los principales estudios de prevención cardiovascular, se ha demostrado que el tratamiento hipolipemiante produce una reducción del RCV del 25-55%, además con una relación coste-beneficio favorable. En la diabetes el tratamiento intensivo de la dislipemia reduce: las muertes cardiovasculares en un 17-50%, la mortalidad total en un 12-40%, los episodios coronarios en un 24-40% y los ic-tus en un 27-40%.

El objetivo primario es cLDL <100 mg/dL (c-NO-HDL <130 mg/dL) y en diabéticos con enfermedad cerebrovascular (ECV) cLDL <70 mg/dL (c-NO-HDL <100 mg/dL).

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) en la población diabética es muy frecuente, alcanzando una prevalencia del 40-55%. Los estudios de intervención sobre la hipertensión en diabéticos han evidenciando una importante reducción (32-44%) de la morbimortalidad cardiovascular, tanto para las manifestaciones coronarias como las vasculares cerebrales. Cifras de presión arterial (PA) sistólica ≥ 130 o ≥ 80 mmHg de diastólica se consideran de riesgo en la diabetes. En aquellos diabéticos con proteinuria o insuficiencia renal, las cifras recomendadas son aún menores: sistólica < 120 mmHg y diastólica < 75 mmHg.

El descenso de la presión arterial ha evidenciado claros beneficios en la disminución del RCV y de la nefropatía diabética. El tratamiento intensivo de la HTA en diabéticos reduce significativamente las complicaciones cardiovasculares: complicaciones diabéticas en un 24%, muertes relacionadas con la diabetes en un 32%, ictus en un 44%, insuficiencia cardiaca en un 56% y complicaciones microvasculares en un 37%.

Los diuréticos tiacídicos, los betabloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) y los antagonistas del calcio son útiles para reducir la incidencia de ECV y de accidente cerebrovascular en los pacientes con diabetes. Los tratamientos fundamentados en los IECA o los ARA II influyen de manera favorable en la progresión de la nefropatía diabética y disminuyen la albuminuria.

Hiperglucemia

La hiperglucemia, *per se*, es un factor de riesgo de enfermedad micro y macrovascular. La hiperglucemia, tanto en situación de ayuno como posprandial, es responsable de modificaciones lipoproteicas que resultan en un mayor riesgo aterogénico. La glucosilación de las apoproteínas es proporcional a la concen-

tración de glucosa en plasma, existiendo una buena correlación entre glucemia y LDL glucosilada.

La hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) es un buen marcador de riesgo de mortalidad en pacientes diabéticos y un marcador continuo de riesgo de ECV. Existe una relación directa entre el descenso de la HbA_{1c} y la incidencia y evolución de las complicaciones vasculares.

Síndrome metabólico

Definido por los criterios del ATP III, OMS o más frecuentemente por los criterios de la IDF 2005 o de la AHA 2005 (tabla 2), entre otros, consiste en una amplia constelación de alteraciones entre las que se incluyen la obesidad visceroabdominal y la asociación de disglucemia (glucemia alterada en ayunas o tras sobrecarga hidrocarbonada) o diabetes mellitus tipo 2, dislipemia (hipertrigliceridemia, descenso del cHDL, presencia de LDL pequeñas y densas, aumento de apo B), hipertensión arterial, hiperuricemia, microalbuminuria (≥ 30 μ g de albúmina/mg de creatinina urinaria), inflamación crónica y otras alteraciones (hiperhomocisteinuria, aumento del estrés oxidativo, hígado graso no alcohólico), lo que lo convierte en un marcador de riesgo para la ECV prematura y muy especialmente en los pacientes con diabetes mellitus.

Hipercoagulabilidad

La diabetes conlleva un estado de hipercoagulabilidad, con aumento de fibrinógeno y de la haptoglobina, entre otros factores. También se han descrito alteraciones de la función plaquetaria, con aumento de la agregabilidad y adhesividad relacionada con factores plasmáticos, como el aumento del tromboxano A₂. Diversos estudios han mostrado que la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) contribuye a disminuir los episodios cardiovasculares hasta un 15%, estableciendo que en los diabéticos, sobre todo en aquellos con un

Tabla 2. Diagnóstico del síndrome metabólico				
	NCEP-ATP III	OMS	IDF 2005	AHA 2005
Criterios diagnósticos	3 de los siguientes criterios	Hiperglucemia o RI (HOMA) más 2 de los siguientes criterios	Obesidad abdominal más 2 de los siguientes criterios	3 de los siguientes criterios
Obesidad	PC H >102 M >88	ICC H >0,9 M 0,85 IMC ≥30	Criterio mayor PC H >94 M >80	PC H >102 M >88
Glucosa plasmática	≥110 mg/dL	≥110 mg/dL o RI	≥100 mg/dL o diagnóstico previo de DM	≥100 mg/dL o tratamiento hipoglucemiante
TG plasma	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL con tratamiento específico	≥150 mg/dL con tratamiento específico
cHDL	H <40 M <50	H <35 M <39	H <40 M <50 o en tratamiento específico	H <40 M <50 o en tratamiento específico

Tabla 2. Diagnóstico del síndrome metabólico (continuación)				
	NCEP-ATP III	OMS	IDF 2005	AHA 2005
PA	≥130/85	≥140/90 o tratamiento previo	≥130/85 o con tratamiento hipotensor	≥130 o ≥85 o con tratamiento hipotensor
Microalbuminuria	No incluido	Albúmina/ creatinina >30	No incluido	No incluido
PC = perímetro de cintura; ICC = índice cintura cadera; cHDL = colesterol HDL; TG: triglicéridos plasmáticos; H: hombres; M: mujeres; RI: resistencia a la insulina; HOMA: modelo de homeostasis de la glucosa – resistencia a la insulina; IDF: Federación internacional de diabetes; NCEP-ATPIII: «National Cholesterol Education Program – Adults Treatment Panel III»; OMS: Organización Mundial de la Salud; PC: Perímetro o circunferencia de la cintura; PA: presión arterial; AHA: American Heart Association.				

factor de riesgo mayor asociado, el tratamiento preventivo es adecuado, superando los beneficios a los posibles riesgos del tratamiento.

Control del riesgo cardiovascular en el diabético

La diabetes debe ser considerada como un factor mayor e independiente de RCV. La alta prevalencia de otros factores mayores de RCV asociados a la diabetes comporta una situación de alto riesgo y elevada mortalidad, por lo que deben ser abordados de forma global, como situación de riesgo equivalente a la de la prevención secundaria.

Prevención y tratamiento de la resistencia a la insulina, síndrome metabólico y riesgo cardiovascular

La situación de resistencia a la insulina (RI) debe sospecharse en individuos pertenecientes a grupos de riesgo: sobrepeso y sobre todo con obesidad abdominal, en mujeres con síndrome de ovario poliquístico o antecedentes de diabetes gestacional y en cualquier individuo con hiperglucemia, hipertrigliceridemia o HTA.

La RI y el síndrome metabólico son frecuentes y representan una importante causa de morbimortalidad por enfermedad macrovascular, y además se relacionan con un elevado riesgo de diabetes tipo 2. La obesidad, la inactividad física y la dieta rica en grasa son factores modificables que desarrollan y agravan la RI y el síndrome metabólico, por lo que la prevención y el tratamiento deben basarse en la corrección de estos factores, siendo necesario en ocasiones añadir tratamiento farmacológico. La «dieta mediterránea», que será hipocalórica y baja en grasas cuando se requiera perder peso, y el ejercicio físico aeróbico han demostrado ser importantes factores para actuar en la prevención de la aparición de diabetes y complicaciones cardiovasculares en individuos con intolerancia a la glucosa.

Tratamiento del riesgo cardiovascular asociado al síndrome metabólico y la diabetes

a) El tratamiento del síndrome metabólico y de los factores de riesgo cardiovascular asociados, consiste en el control y tratamiento individualizado de todos los componentes del síndrome metabólico, dependiendo del número de factores y su intensidad.

Dislipemia. Objetivos: cLDL <130 mg/dL o c-NO-HDL <160 mg/dL, apo B <100 mg/dL, cHDL >40 mg/dL en el hombre y >50 en la mujer y triglicéridos <150 mg/dL. El tratamiento consiste en medidas higienicodietéticas y en añadir fármacos hipolipemiantes cuando sea necesario (estatinas, fibratos, ezetimiba o asociaciones).

HTA y microalbuminuria. Objetivo: mantener la PA <130/85 mmHg. Junto a las medidas no farmacológicas, los fármacos más adecuados en el síndrome metabólico son los IECA y los ARA II; frecuentemente se necesita asociarlos a otros fármacos.

El tratamiento global de la RI (prevención y tratamiento una vez establecida la RI y obesidad abdominal) se basa en la dieta equilibrada y adecuada para perder peso; una pérdida de peso corporal del 5-10% se relaciona con una importante reducción de la grasa abdominal y de las alteraciones metabólicas del SM, y en ejercicio físico adaptado a la edad y estado cardiovascular. Los fármacos que reducen la RI son la metformina y los agonistas de los PPAR γ (tiazolidindionas o glitazonas) que tienen efectos beneficiosos en la RI y el síndrome metabólico. Aunque las glitazonas sólo están actualmente indicadas en la DM tipo 2 con RI y síndrome metabólico. Los agonistas PPAR γ tienen acciones hipoglucemiantes aumentando la sensibilidad periférica a la insulina junto a un importante conjunto de acciones pleiotrópicas: disminuyen los áci-

dos grasos libres (AGL), disminuyen el cúmulo de lípidos en hígado y músculo, disminuyen la expresión de $\text{TNF}\alpha$ en adipocitos, inducen la expresión de adiponectina y revierten diferentes alteraciones del síndrome metabólico, así como el componente inflamatorio y la disfunción endotelial; su papel en el tratamiento en la RI y síndrome metabólico no está establecido y se precisan amplios estudios.

b) En el paciente diabético, actuación global y enérgica sobre todos los factores de riesgo cardiovascular

Control glucémico. Objetivo HbA_{1c} $<7\%$ e idealmente $<6\%$. En diabéticos tipo 1 el objetivo realista es HbA_{1c} $<7\%$, excepto en la diabética embarazada; en diabéticos tipo 2 el objetivo es $<6,5\%$.

Datos actuales, de seguimiento de población entre 12-16 años, indican que el síndrome metabólico y la intolerancia a la glucosa aumentan la mortalidad entre un 42-77% y la mortalidad cardiovascular un 15-54%. Asimismo, los pacientes con síndrome metabólico tienen un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular superior a los individuos sin síndrome metabólico, manteniéndose este aumento de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico en individuos con tolerancia normal a la glucosa, intolerancia a la glucosa e incluso en diabéticos, riesgo que oscila entre 1,2 y 1,7 respecto a individuos sin síndrome metabólico. En un metanálisis, se observa que los pacientes con síndrome metabólico tienen un riesgo relativo para episodios coronarios entre 1,3-3,4 y para ictus de 1,5-2,6.

Medidas no farmacológicas: pérdida de peso mediante ejercicio físico aeróbico y dieta hipocalórica equilibrada con el objetivo de conseguir al menos un índice de masa corporal (IMC) <27 . Los insulinosensibilizadores como metformina y glitazonas, en monoterapia o en combinación con insulinosecretores e inhi-

Tabla 3. Objetivos primarios en la prevención cardiovascular en el síndrome metabólico (SM) y la diabetes mellitus (DM)

	SM	DM	DM alto riesgo
Dislipemia			
cLDL	<130 mg/dL	<100 mg/dL	<70 mg/dL
c-NO-HDL	<160 mg/dL	<130 mg/dL	<100 mg/dL
apo B	<100 mg/dL	<80 mg/dL	<80 mg/dL
TG	<150 mg/dL	<150 mg/dL	<150 mg/dL
Presión arterial	<130/85 mmHg	<130/80 mmHg	<130/80 mmHg
HbA _{1c}			
DM T1		<7% (ideal <6%)	<7% (ideal <6%)
DM T2		<6,5 (ideal <6%)	<6.5 (ideal <6%)
Ácido acetilsalicílico	Valorar según riesgo y edad	Sí en >40 años	Sí

bidores de las glucosidasas, facilitan el control de la diabetes tipo 2. La insulino-terapia es necesaria en la diabetes tipo 2 cuando no se consiga control con las medidas anteriores y en situaciones especiales, así como obviamente en la diabetes tipo 1.

Dislipemia. El objetivo primario es mantener el cLDL <100 mg/dL, o cuando los triglicéridos (TG) son ≥ 200 mg/dL el c-NO-HDL <130 mg/dL y la apoproteína B <80 mg/dL. El tratamiento se centrará en conseguir el objetivo primario. En los casos con muy alto riesgo cardiovascular (enfermedad cardiovascular clínica o subclínica, nefropatía, asociación con múltiples factores de riesgo) el objetivo será cLDL <70 mg/dL o c-NO-HDL <100 mg/dL, apoproteína B <60 mg/dL.

Si tras cambios en el estilo de vida y control de la glucemia no se consiguiera dicho objetivo, se iniciará tratamiento con estatinas en las dosis requeridas. En caso necesario puede asociarse un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol.

Objetivos secundarios: cHDL >40 mg/dL y triglicéridos <150 mg/dL. El uso de fibratos se considerará cuando los triglicéridos sean superiores a 200 mg/dL o cHDL <40 mg/dL y será imperativo con TG ≥400 mg/dL. Las hipertrigliceridemias con aumento de apoproteína B ≥120 mg/dL representan un alto riesgo cardiovascular (tabla 3).

La dislipemia mixta puede requerir la asociación de estatinas y fibratos para controlar las posibles complicaciones hepáticas y musculares.

Hipertensión arterial. Objetivo PA <130/80 mmHg o <125/75 mmHg si hay nefropatía con macroalbuminuria o insuficiencia renal. Junto a las medidas no farmacológicas, los fármacos más adecuados en el diabético hipertenso son los IECA, los ARA II, especialmente por su efecto protector renal. Otros fármacos como diuréticos, betabloqueadores y antagonistas del calcio han demostrado igualmente su eficacia en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

Corregir otros factores de RCV como el consumo de tabaco. Así mismo, el uso en prevención primaria de dosis bajas de AAS se recomienda en pacientes diabéticos >40 años y opcionalmente en mayores de 30.

Los objetivos y la actuación sobre otros factores de riesgo cardiovascular nuevos, como los inflamatorios (PCR y otros), están por establecer.

Conclusión

Los pacientes diabéticos o con síndrome metabólico deben ser considerados como individuos de alto riesgo cardiovascular y en consecuencia tributarios de una intervención enérgica para la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Bibliografía

Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003; 52: 1.210-1.214.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28 Supl 1: S4-S26.

Antiplatelet Trialists Collaboration: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994; 308: 81-106.

European Diabetes Policy Group. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med*. 1999; 16: 716-730.

Grundey SM, Cleeman JL, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute. Scientific Statement. *Circulation*. 2005.

IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005. www.idf.org

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24: 683-689.

Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1.910-1.916.

Serrano Ríos M, Ascaso JF, Blázquez-Fernández, Cabezas Cerrato J, Carmona R, Escobar F, et al. La resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2002; 119: 458-463.

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) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3.143-3.421.

Varughese GI, Tomson J, Lip GYH. Type 2 diabetes mellitus: a cardiovascular perspective. *Int J Clin Pract.* 2005; 59: 798–816.

World Health Organization. 1999. WHO definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Definition, diagnosis and classification of diabetes. *WHO Bull.*, pp. 1–59.

Índice alfabético de materias

A

Ácido nicotínico, 57
Aterosclerosis, 102

B

Basal, glucemia, 88

C

Cardiopatía coronaria, 4, 6,
12
– – asintomática, 12
– – diabetes mellitus, 4
– – mortalidad, 9
Colesterol HDL, 44
– LDL, 42
– no-HDL, 45
Control glucémico,
intervención, 91
– metabólico, 92

D

Diabetes mellitus,
cardiopatía coronaria, 4
– prevalencia, 84
– riesgo cardiovascular, 82
Disfunción endotelial,
hiperglucemia, 86
Dislipemia, 3, 109, 111
– diabética, 42

E

Enfermedad cardiovascular,
33
Estatinas, 55
Estrés oxidativo, 87
Ezetimiba, 58

F

Fibratos, 57

G

Glucemia basal, 88
– posprandial, 87, 88
Glucosa, 85
– intolerancia, 94

H

HbA_{1c}, 89
Hemoglobina glucosilada, 88
Hiperglucemia, 27
– asintomática, 36
– disfunción endotelial, 86
Hiperinsulinemia, 95
Hiperlipidemia, embarazo, 75
Hipertensión arterial, 3, 23, 104
– – microalbuminuria, 109
– – prevalencia, 23
– – tratamiento
farmacológico, 39
– – – no farmacológico, 38

I

Insulina, resistencia, 61
Intolerancia hidrocarbonada,
26
Isquemia silente, 10

M

MAPA, 31
Microalbuminuria, 25, 35
– hipertensión arterial,
109
Miocardiopatía diabética,
10
– – afectación árbol
cerebrovascular, 11
– – – extremidades inferiores,
11

N

Nefropatía diabética, 33
Neuropatía, 16

O

Objetivos lipídicos, 47

P

Partículas LDL, pequeñas,
densas, 52
Prediabetes, 94
Presión arterial, 30

R

Resinas intercambio iónico, 57

Resistencia insulina, 27

S

Síndrome metabólico, 24, 61

-- definición, 25, 62

-- diagnóstico, 65

-- embarazo, 75

-- obesidad, 66

--- abdominal, 66

-- sobrepeso, 66

-- tratamiento, 109

--- dietético, 75

--- farmacológico, 75

DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR



Coordinador
Juan F. Ascaso

Grupo de trabajo de
Diabetes mellitus y
Enfermedad cardiovascular

Este libro aborda en profundidad diversos aspectos como la prevalencia y características de la enfermedad cardiovascular en la diabetes, además de los principales factores de riesgo cardiovascular en ésta, como la hipertensión, la dislipemia y la hiperglucemia.

El texto, que se completa con las recomendaciones del grupo para la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, pretende ser una herramienta de gran utilidad clínica, especialmente para los socios de la SED.



Por un mundo más sano™



Sociedad Española de Diabetes