

DIABETOLOGÍA AL DÍA

RESÚMENES COMENTADOS DE LA BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL EN EL ÁREA DE LA DIABETES MELLITUS

SUMARIO

La administración de repaglinida en diabéticos tipo 2 mejora la glucotoxicidad postprandial y la disfunción endotelial

Factores de riesgo vascular y neuropatía diabética

Prevalencia, incidencia y mortalidad de la insuficiencia cardíaca en los ancianos con diabetes

Las estatinas son beneficiosas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en diabéticos tipo 2

Aumento en la prevalencia y predicción de eventos cardiovasculares en individuos de edad avanzada con síndrome metabólico

© De los textos: los autores, 2005

Coordinación editorial:

Jarpyo Editores

Antonio López Aguado, 4

28029 Madrid

e-mail: editorial@jarpyo.es

www.jarpyo.es

Diabetología al día está patrocinado por Laboratorios Menarini

Depósito Legal:

SVR: 28/03-R-CM

ISSN: 1696-893X

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

DIABETOLOGÍA AL DÍA

RESÚMENES COMENTADOS DE LA BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL EN EL ÁREA DE LA DIABETES MELLITUS

Volumen 3 • Número 3 • Junio 2005 • Páginas 25-36

La administración de repaglinida en diabéticos tipo 2 mejora la glucotoxicidad postprandial y la disfunción endotelial

Manzella D, Grella R, Abbatecola AM, Paolisso G. Repaglinide Administration Improves Brachial Reactivity in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*; Feb 2005; 28, 2. 366

Introducción: parece evidente que la hiperglucemia postprandial contribuye a la aterogénesis acelerada propia de la diabetes mellitus y de situaciones previas.

La disfunción endotelial y la glucotoxicidad parecen ser dos mecanismos importantes mediadores de esta acción lesiva.

Objetivo: se investiga el efecto sobre la función endotelial de dos secretagogos de diferente acción, repaglinida (acción corta postprandial) y glibenclamida (acción prolongada).

Método: participaron 16 pacientes voluntarios con DM tipo 2 en tratamiento dietético con un control glucémico considerado deficiente.

Se diseñó un protocolo de estudio con seguimiento a 4 meses, randomizado, cruzado. Un grupo inició tratamiento con repaglinida (1 mg dos veces al día) versus glibenclamida (5 mg dos veces al día). Todos los pacientes fueron investigados con:

- Determinaciones antropométricas.
- Muestras plasmáticas para determinaciones rutinarias y para determinaciones de índices de estrés oxidativo.
- Test de reactividad braquial para evaluar la función endotelial según los cambios de flujo y diámetro de la arteria braquial con y sin infusión de L-arginina, un conocido y potente inhibidor de la sintetasa del óxido nítrico, y a la acción de un bloqueador de los canales de K^+ dependientes de Ca^{++} . (TEA cloruro de tetraetilamonio). Todos los pacientes fueron asignados a recibir repaglinida o glibenclamida en un periodo de 4 semanas, respectivamente.

SUMARIO

- 25** La administración de repaglinida en diabéticos tipo 2 mejora la glucotoxicidad postprandial y la disfunción endotelial
- 27** Factores de riesgo vascular y neuropatía diabética
- 29** Prevalencia, incidencia y mortalidad de la insuficiencia cardíaca en los ancianos con diabetes
- 31** Las estatinas son beneficiosas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en diabéticos tipo 2
- 33** Aumento en la prevalencia y predicción de eventos cardiovasculares en individuos de edad avanzada con síndrome metabólico

DIRECTOR: Pedro Conthe

CODIRECTORES: Arturo Lisbona, Sara Artola, Carlos Pérez de Oteiza

COMITÉ EDITORIAL: Esther Gargallo, Isabel García, Ana Castuera, Marta Lara, Pablo Ryan, Eva Visus, Pedro Casado

Resultados: la administración de repaglinida se asoció a una reducción de los niveles de glucosa plasmática a las dos horas ($p < 0,001$) y con una capacidad antioxidante del plasma estimada por el test de TREAC (*trolox equivalent antioxidant capacity*) ($p < 0,001$). Estos efectos no fueron observados con glibenclamida. Respecto a los parámetros de reactividad braquial la repaglinida, pero no la glibenclamida, se asoció a una mejoría en los parámetros valorados ($p < 0,003$ para todos los parámetros). En contraste la infusión intraarterial de L-arginina y TEA redujo el beneficio observado con la repaglinida.

Conclusión: la administración de repaglinida, al conseguir un mejor control de la glucemia postprandial mejora la reactividad braquial y disminuye los índices estimados de estrés oxidativo.

COMENTARIO

Parece verosímil considerar que los diferentes fármacos antidiabéticos orales puedan ejercer diferente acción antioxidante sobre la función endotelial y que esto se encuentre relacionado con su perfil de acción sobre la glucemia postprandial. En este sentido aunque repaglinida y la glibenclamida son secretagogos, ambos tienen una acción diferente. La repaglinida ejerce un efecto rápido y de corta acción sobre las “mareas” de hiperglucemia postprandial mientras que la glibenclamida ejerce un efecto suave y mantenido sobre el control de la glucemia. El presente artículo es pionero en esta comparación evaluando parámetros de estrés oxidativo y de disfunción endotelial.

En el presente estudio se utilizaron técnicas de estimación de función endotelial y de estrés oxidativo previamente acreditadas y consideradas de uso común en protocolos de investigación previos. Los cambios de presión arterial fueron evaluados a lo largo del estudio e inicialmente los pacientes presentaban cifras en rango normal.

La glucemia postprandial (GPP) tiene un papel indudable en las alteraciones vasculares propias de la diabetes mellitus y situaciones previas

Los picos de hiperglucemia pueden inducir un fenómeno de toxicidad glucémica aguda y crónica sobre el lecho vascular. La persistencia de hiperglucemia aumenta la glucosilación no enzimática induciendo alteración estructural y funcional de las proteínas; entre éstas se encuentra la hemoglobina, la albúmina, el colágeno, las lipopro-

teínas, LDL y HDL, las apoproteínas A-I, A-II, B, C-I y E. La glucosilación lipoproteica también acelera el proceso ateroscleroso. La glucosa puede participar extracelularmente en reacciones no enzimáticas, con grupos aminos terminales de las proteínas, formando compuestos glicosados y oxidados, y los transportadores de glucosa pueden llevarla también dentro de la célula, metabolizándose por la vía del sorbitol y activando el diacilglicerol y proteinkinasa C (PKC). El aumento de la PKC en el endotelio induce diferentes efectos como un incremento de la expresión de las moléculas de adhesión producidas a partir de las células endoteliales, un aumento de la permeabilidad capilar, defectuosa producción del óxido nítrico (NO) y de secreción de prostaglandinas con inhibición de la vasodilatación del endotelio e incremento de sustancias vasoconstrictoras (endotelina), aumento de elementos de la matriz proteica y, en definitiva, favoreciendo la angiogénesis.

Los mecanismos vasodilatadores parecen tener una relación importante con la acción del secretagogo de acción rápida que disminuye el rápido ascenso de la glucemia postprandial. La principal acción de la repaglinida en este sentido parece mediar por el óxido nítrico. De hecho, su acción sobre la función endotelial fue bloqueada con el uso de inhibidores del óxido nítrico (L-NMMA).

Este estudio viene a sumarse a muchos otros que están incidiendo en la importancia de las fluctuaciones de la glucemia plasmática tras la ingesta como uno de los hechos cruciales en el daño cardiovascular estimable en deterioro de función endotelial y estrés oxidativo. Ello sugeriría que el control de esta fase puede tener impacto clínico en la reducción del riesgo cardiovascular asociado a la diabetes mellitus tipo 2. La conexión entre glucemias y eventos cardiovasculares ha sido objeto de valoración en meta-análisis que confirman la asociación entre la glucemia a las 2 h postingesta y ECV. En definitiva, podríamos resumir que la mayoría de los estudios epidemiológicos permiten afirmar que, a pesar de que una glucemia en ayunas sea normal, un aumento de la GPP va asociado con un mayor riesgo para arteriosclerosis y ECV. En la mayoría de los estudios de la literatura se ha tenido en cuenta el valor de la glucemia postsobrecarga más que el postprandial, aunque últimamente se insiste cada vez más en valorar una glucemia 2 h postdesayuno o comida como un marcador más poderoso de riesgo de ECV que la hiperglucemia en ayunas. En el estudio DECODE, en lo que se refiere a ECV, se llega a la conclusión de que la cifra en ayunas no es un predictor independiente de mortalidad por ECV cuando en

el análisis multivariado se incluye la glucemia basal y la glucemia postprandial (a las 2 h), siendo en este análisis sólo esta última cifra un predictor independiente de mortalidad por ECV.

Este estudio confirmó cómo el evitar los movimientos importantes de la glucemia postprandial con repaglinida (y no con glibenclamida) valorado en una mayor reducción de la glucemia las 2 horas (postprandio) se asocia a una mejoría en la función endotelial y en las determinaciones de estrés oxidativo.

Pedro Conthe

Médico Internista

Factores de riesgo vascular y neuropatía diabética

Tesfaye S, Chatuverdi N, Eaton S, Ward J, Manes C et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*, 2005; 352, 84): 341-350.

Resumen: la neuropatía diabética es una causa frecuente de morbi-mortalidad en los pacientes diabéticos, generando unos costes sanitarios globales muy altos. La duración de la diabetes y el nivel de hiperglucemia son factores determinantes en las complicaciones microvasculares de la diabetes, incluida la neuropatía. El único tratamiento eficaz en la neuropatía diabética es el control estricto de la glucemia. El ensayo para el control de la diabetes y sus complicaciones (*The Diabetes Control and Complications Trial*- DCCT) estima un 60% de reducción de neuropatía diabética a los cinco años, con control estricto de la hiperglucemia.

El estudio prospectivo europeo de las complicaciones de la diabetes (*The European Diabetes Prospective Complications Study* [EURODIAB]) pretende definir y controlar los factores de riesgo potencialmente modificables de la neuropatía simétrica en los pacientes con diabetes tipo 1.

En el estudio se incluyeron 3.250 pacientes (1.668 hombres y 1.582 mujeres, con una edad media de $32,7 \pm 10,2$ años y una duración media de la diabetes de $14,7 \pm 9,3$ años), randomizados de 31 clínicas europeas especializadas en diabetes. Las mediciones basales de los pacientes se determinaron durante tres años

(desde 1989 a 1991) y los exámenes finales desde 1997 a 1999, con una media de seguimiento de $7,3 \pm 0,6$ años.

Se estableció un protocolo estandarizado que incluía una evaluación clínica, pruebas cuantitativas tras sobrecarga oral de glucosa y pruebas de evaluación de la función autonómica de los pacientes. Se determinaron los niveles de lípidos (colesterol total, HDL y LDL colesterol y triglicéridos), hemoglobina glicada (basal y durante el seguimiento) y la presencia de microalbuminuria (20-200 μg por minuto) y macroalbuminuria ($>200 \mu\text{g}$). Además, en todos los pacientes del estudio se evaluó la presencia de:

- Retinopatía diabética.
- Enfermedad cardiovascular: cardiopatía isquémica (angina o infarto), realización de un *bypass* coronario, infarto cerebral, o bien la presencia de cambios isquémicos en el electrocardiograma.
- Resistencia insulínica: mediante la medición del índice cintura cadera, la presencia de hipertensión arterial, mal control de la hemoglobina glicada y niveles altos del fibrinógeno y el factor von-Willebrand.
- Polineuropatía simétrica distal de origen diabético, tras descartar otras causas posibles.

Durante el estudio se evaluó la presencia de neuropatía diabética (al inicio y durante el seguimiento) definida por:

- Presencia de dos o más síntomas clínicos clásicos.
- Ausencia de dos o más reflejos, como el aquileo o el peroneo.
- Alteración de la sensibilidad vibratoria superior a la edad del paciente.
- Presencia de disfunción autonómica (ausencia de variabilidad de la frecuencia cardíaca e hipotensión postural).

La neuropatía periférica pura se definió como la neuropatía distal sin síntomas autonómicos o pruebas de respuesta autonómica normales.

La relación entre los factores de riesgo y la neuropatía se analizó mediante un modelo de regresión logística.

De los 3.250 pacientes del estudio, 927 presentaban neuropatía en la inclusión; de los 1.172 restantes sin neuropatía, la desarrollaron durante el seguimiento 276, con una incidencia acumulativa del 23,5%. Estos pacientes, que desarrollaron neuropatía, presentaban una edad media superior (3,8 años), una media de duración de la diabetes mayor (3,3 años) y peor control glucémico (valor medio de hemoglobina glicada 0,5%

más alto), que el resto de pacientes. Además, los pacientes con neuropatía presentaron niveles más altos de: colesterol total y LDL colesterol, triglicéridos, índice de masa corporal, niveles de factor von-Willebrand y de excreción de albúmina. La mayoría de los pacientes con neuropatía presentaban hipertensión arterial, microalbuminuria o macroalbuminuria, retinopatía, historia de enfermedades cardiovasculares y tabaquismo.

Los principales factores de riesgo de neuropatía fueron la duración de la diabetes y los niveles altos de la hemoglobina glicada (*odds ratio* de 1,45, $p < 0,0001$). La presencia de hipertensión, albuminuria, retinopatía, hiperlipemia (niveles altos de triglicéridos), obesidad (índice de masa corporal superior a 25), historia de enfermedad cardiovascular y tabaquismo actuaban como factores de riesgo independientes en el desarrollo de la neuropatía (tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo de neuropatía tras el ajuste de la hemoglobina y la duración de la diabetes

Variable	Odds ratio (IC 95%)	Valor de P
Colesterol total	1,26 (1,10-1,45)	0,001
Colesterol LDL	1,22 (1,03-1,45)	0,02
Triglicéridos	1,35 (1,16-1,57)	<0,001
Factor de von-Willebrand	1,20 (1,02-1,42)	0,03
Peso	1,34 (1,17-1,54)	<0,001
Índice de masa corporal	1,40 (1,22-1,61)	<0,001
Índice de cintura-cadera	1,06 (0,93-1,22)	0,4
Excreción de albúmina	1,25 (1,10-1,43)	0,001
Tabaquismo	1,55 (1,17-2,04)	<0,001
Hipertensión	1,92 (1,30-2,82)	<0,001
Macroalbuminuria	2,08 (1,11-3,90)	0,02
Macro o microalbuminuria	1,48 (1,07-2,04)	0,02
Retinopatía proliferativa	1,54 (0,79- 2,98)	0,2
Retinopatía	1,70 (1,19-2,43)	0,003
Enfermedad cardiovascular	2,74 (1,68-4,49)	<0,001

Este estudio prospectivo revela la importancia de los factores de riesgo cardiovascular modificables en la neuropatía, como los niveles de triglicéridos, el índice de masa corporal, el tabaquismo y la hipertensión.

La diabetes mellitus (DM) es un importantísimo problema de salud con un alto impacto socio-sanitario, dada su alta prevalencia, severas complicaciones y elevada tasa de mortalidad. La DM es una alteración metabólica caracterizada por una elevación de la concentración plasmática de la glucosa, junto a la aparición de complicaciones micro y macrovasculares que incrementan la morbi-mortalidad de esta enfermedad crónica.

La tríada clásica de afectación microvascular en la DM está constituida por: **retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética.**

La retinopatía es una causa de ceguera muy importante en el paciente diabético, siendo necesario un seguimiento adecuado de las lesiones retinianas precoces. Del mismo modo, la microalbuminuria es un signo de enfermedad renal incipiente. Además, la presencia de microalbuminuria se relaciona con los valores de presión arterial y la frecuencia cardíaca, y no con la duración de la diabetes. Así, los pacientes con albuminuria patológica presentaron mayor prevalencia de hipertensión arterial, obesidad, enfermedad coronaria, retinopatía y niveles más altos de hemoglobina glicada. Diversos estudios han demostrado que la microalbuminuria, además de predecir la aparición de proteinuria clínica y, por tanto, de nefropatía diabética franca, se asocia con mortalidad precoz, principalmente de causa cardiovascular. Es posible que la microalbuminuria sea un mejor indicador de enfermedad cardiovascular que de enfermedad renal en pacientes con DM tipo 2.

La afectación del sistema nervioso periférico y autónomo es la complicación neurológica más frecuente de la DM. Su incidencia se relaciona (como todas las complicaciones microvasculares de la diabetes) con el mal control y la duración de la enfermedad. Así, la neuropatía diabética está presente en el 50% de los pacientes mayores de 70 años. La alta tasa de neuropatía condiciona una gran morbilidad en el paciente diabético con infecciones recidivantes de miembros inferiores, úlceras y, en ocasiones, amputaciones.

La neuropatía diabética puede ser localizada y/o generalizada. Las formas localizadas incluyen mononeuropatía como el síndrome del túnel carpiano, parálisis del nervio peroneo, parálisis del tercer nervio craneal y afectación de la conducción proximal nerviosa (amiotrofia diabética). La

neuropatía diabética afecta a los nervios periféricos a nivel motor, sensitivo y autonómico. Inicialmente, la neuropatía es simétrica y sensorial, incluyendo la parte distal de los miembros inferiores y, posteriormente, motora-sensitiva progresando a los miembros superiores con distribución clásica en “guante-calzetín”.

La neuropatía autonómica afecta al sistema cardiovascular, aparato digestivo y genitourinario, con ortostatismo por mal control de los sistemas de regulación de la presión arterial, gastroparesia diabética, enteropatía, disfunción eréctil y vesical.

La neuropatía condiciona de forma muy importante la evolución y calidad de vida del paciente diabético. Esto revela la necesidad de un indicador de daño precoz del nervio antes del desarrollo de neuropatía, como los cambios en la retina indicadores de retinopatía y la microalbuminuria, indicador de enfermedad vasculorrenal y cardíaca. La valoración clínica del paciente diabético y la valoración de la sensibilidad superficial con un monofilamento de 5,07 U presentan unas sensibilidad y especificidad muy altas como indicador de neuropatía, además de ser un método rápido y práctico.

El anterior estudio, el EURODIAB, con un seguimiento de siete años, demuestra que la incidencia de neuropatía diabética en una cohorte de pacientes diabéticos es alta (23,5%).

La identificación de los factores de riesgo para la neuropatía es de vital importancia, evitando la progresión de la enfermedad. La duración de la DM y un mal control glucémico son los factores de riesgo clásicos para las complicaciones microvasculares, incluida la neuropatía. Además, en este estudio se demuestra que los factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial, la dislipemia, la obesidad y el tabaquismo, contribuyen de forma importante en el desarrollo de neuropatía, al mismo nivel que la hiperglucemia.

En conclusión, para un adecuado control de la DM y prevención de sus complicaciones micro y macrovasculares, evitando su aparición y/o progresión es necesaria una intervención multifactorial, que debe incorporar:

- Un adecuado control glucémico con normalización de los valores de la hemoglobina glicada.
- Una adecuado control de las cifras de tensión arterial.
- Normalización de los niveles de lípidos principalmente del colesterol LDL y los triglicéridos.

- Pérdida de peso alcanzando un valor del índice de masa corporal entre 20-25.
- Abandono del hábito tabáquico.
- Una vigilancia adecuada de la presencia de retinopatía, micro o macroalbuminuria.
- Un tratamiento adecuado y una vigilancia estricta de la enfermedad cardiovascular.

Isabel García Sánchez

Médico Internista

Prevalencia, incidencia y mortalidad de la insuficiencia cardíaca en los ancianos con diabetes

Alain G. Bertoni, W. Gregory Hundley, Mark W. Massing, Denise E. Bonds, Gregory L. Burke, David C Goff, Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004, 5,6: 291-295.

Introducción: se sabe a ciencia cierta que la diabetes es un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca y constituye un factor de riesgo independiente para el incremento de la mortalidad.

Objetivo: determinar la incidencia, prevalencia, factores de riesgo y mortalidad de la insuficiencia cardíaca en sujetos de edad avanzada con diabetes.

Diseño y métodos de investigación

Muestra del estudio

Estudio de cohorte no concurrente entre ancianos estadounidenses en los que figuraba historia de diabetes y en los que constataba solicitudes de asistencia a Medicare (el 5% de 1.941.453 individuos en 1994). Se clasificó como diabéticos a los que hubiesen tenido al menos dos peticiones de consulta ambulatoria con códigos de diagnóstico (250.xx) de la Clasificación Internacional de Enfermedades relacionados con la diabetes o al menos una hospitalización con un código de hospitalización relacionado con la

diabetes. Con fines comparativos se cotejó la población del estudio con el censo de población estadounidense \geq a 65 años de edad del año 1990.

Covariables y clasificación de resultados

Se definió prevalencia de insuficiencia cardíaca como una o más solicitudes de asistencia hospitalaria o ambulatoria marcadas con código ICD-9 (428.x), indicativo de insuficiencia cardíaca, en 1994.

En cuanto al análisis de incidencia, las demandas se analizaron en períodos de tres meses. Como definición primaria de insuficiencia cardíaca se identificó la primera solicitud con código 428.x que hubiese tenido lugar después del 1 de enero de 1995. El seguimiento se prolongó hasta el 31 de diciembre de 1999 o hasta la exclusión del estudio.

Las comorbilidades se definieron como la presencia en 1994 de al menos una consulta en la que figuraran códigos de diagnóstico para patología isquémica cardíaca, HTA, insuficiencia venosa periférica, ACVA, neuropatía, nefropatía, descompensación metabólica o hipoglucemia.

La tasa de mortalidad por episodio de insuficiencia cardíaca se obtuvo dividiendo el número de muertes entre la suma del tiempo de seguimiento transcurrido desde dicha contingencia.

Resultados: población diabética compuesta por el 84% de raza blanca, el 12% de raza negra y el 4% de otras razas. Ancianos de entre 65 y 74 años el 56%, entre 75 y 84 el 36%, \geq a 85 años el 9% (población ligeramente de edad más avanzada que la de 1990).

Los individuos ya diagnosticados de insuficiencia cardíaca en 1994 eran mayores, generalmente de situación socioeconómica baja y con comorbilidades cardiovasculares ya diagnosticadas relacionadas con la diabetes. La prevalencia de insuficiencia cardíaca aumentó sustancialmente con la edad, pero fue similar en función del sexo y la raza. En un análisis de regresión logarítmica ajustado por variables múltiples, la cardiopatía isquémica y la nefropatía se correlacionaron fuertemente con la prevalencia de insuficiencia cardíaca.

La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva aumentó con la edad y fue similar en hombres y mujeres, así como en blancos y negros.

Respecto a las complicaciones relacionadas con la diabetes los individuos con ninguna, una, dos, tres y cuatro o más de estas complicaciones, tuvieron una tasa creciente de insuficiencia cardíaca.

La supervivencia de la cohorte que en 1994 no se había visto afectada por insuficiencia cardíaca fue significativamente inferior en aquellos en los que apareció esta patología en comparación con aquellos no afectados.

Las tasas de mortalidad fueron mayores para los varones diabéticos con IC en comparación con las mujeres, así como para los blancos en comparación con los de raza negra.

Conclusiones: se demuestra que la insuficiencia cardíaca es muy común entre los ancianos con diabetes y los efectos perjudiciales quedan reflejados por una tasa de mortalidad drásticamente mayor.

La principal limitación del estudio es la dependencia de los datos de las demandas de asistencia en todos los aspectos.

Se encontró una mayor tasa de insuficiencia cardíaca asociada a un mayor número de complicaciones relacionadas con pobres controles glucémicos y de presión arterial. A pesar de la elevada mortalidad observada, la insuficiencia cardíaca tiene una prevalencia alta en las poblaciones con diabetes debido a la alta tasa de incidencia. Esto acentúa la necesidad de centrarse en prevenir la insuficiencia cardíaca en los individuos diabéticos que son los que soportan la carga más elevada de ambas enfermedades.

COMENTARIO

La DM tiene una gran importancia en la salud pública y en parte radica en las temidas complicaciones crónicas de evolución tórpida, aparición lenta y clínica insidiosa, que son las responsables en mayor medida de la morbimortalidad que acompaña a esta enfermedad. Entre las reconocidas complicaciones cardiovasculares merece destacarse la insuficiencia cardíaca. Aproximadamente el 40% de los pacientes atendidos en servicios de medicina interna con el diagnóstico de IC son diabéticos. En términos generales el paciente diabético tiene entre 2 y 5 veces más posibilidades de tener fallo cardíaco. En este estudio se confirma la alta prevalencia e incidencia de IC en pacientes con esta patología de base, concluyendo que de cada 100 ancianos diabéticos no afectados de IC a principios de un año, 12 desarrollarán esta enfermedad y 6 habrán muerto para finales del mismo.

El pronóstico de la IC en el paciente con diabetes, aunque tenga lugar por fallo diastólico, no es en absoluto favorable, pues multiplica por cuatro la mortalidad con respecto a sujetos controles. La mayoría de los autores se decantan por considerar la cardiopatía de la DM como un trastorno multifactorial donde la isquemia y la hipertensión tienen un papel determinante, uniéndose a las alteraciones metabólicas endoteliales y microvasculares más específicas de la DM.

Es interesante el estudio comentado por los datos sobre prevalencia, incidencia o pronóstico de la IC que aporta, dado que los estudios de cohorte y los ensayos aleatorizados sobre insuficiencia cardíaca que se han realizado hasta ahora contaban con pocos individuos mayores de 75 años con diabetes. Se demuestra que, a pesar de la alta mortalidad de los pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca, la prevalencia es alta debido a la alta tasa de incidencia de esta enfermedad en los ancianos diabéticos. Esto acentúa la necesidad de centrarse en prevenir la insuficiencia cardíaca en los individuos diabéticos, que son los que soportan la carga más elevada de ambas enfermedades.

Debe resaltarse la necesidad del control de la hipertensión arterial procediendo al cribado y diagnóstico de la misma en todas las visitas realizadas al paciente diabético, siendo agresivos en su control, una vez diagnosticada, para alcanzar el nivel óptimo de presión arterial (en ancianos se debe realizar una reducción algo más gradual). También es necesario el control de otros factores de riesgo de cardiopatía isquémica y de la función renal que demuestran "aportar" mayor riesgo que otras comorbilidades, así como un buen control de la glucemia, en general con HBA1c inferior al 7 %, si bien lo óptimo es inferior al 6,1% según las recomendaciones europeas. Con estas medidas, no exentas de dificultad en su obtención en la práctica clínica diaria, mejoraremos la calidad de vida de los pacientes diabéticos y se podrán evitar gran parte de las complicaciones cardiovasculares que predominan en los ancianos con esta patología.

M^a Jesús Curado-Moliní Álvarez

Médico Internista

Las estatinas son beneficiosas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en diabéticos tipo 2

Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatina in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatina Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.

Introducción: la diabetes tipo 2 está asociada con un incremento sustancial del riesgo de enfermedad cardiovascular, pero el papel de la terapia hipolipemiente con estatinas para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en diabéticos está inadecuadamente definido. En este estudio se evalúa la efectividad de una dosis diaria de 10 mg de atorvastatina para la prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con diabetes tipo 2 sin elevadas concentraciones de LDL-colesterol.

Métodos: 2.838 pacientes con edad comprendida entre 40 y 75 años en 132 centros de Gran Bretaña e Irlanda fueron randomizados a placebo (n = 1.410) o a atorvastatina, 10 mg diarios (n = 1.428). En la inclusión del estudio no se había constatado previamente la historia de enfermedad cardiovascular, la concentración de LDL colesterol de 4,14 mmol/l (160 mg/dl) o menor, una cifra de triglicéridos en ayunas de 6,78 mmol/l (600 mg/dl) o menor, y al menos uno de los siguientes: retinopatía, albuminuria, hábito tabáquico o hipertensión. El objetivo primario fue el tiempo hasta que apareciera el primer acontecimiento de los siguientes: enfermedad cardíaca coronaria aguda, revascularización coronaria o infarto. El análisis fue por intención de tratar.

Resultados: el ensayo se finalizó dos años antes de lo esperado porque se alcanzó la regla de finalización temprana preespecificada para la eficacia. La duración media del seguimiento fue de 3,9 años (IGR 3,0-4,7). 127 pacientes asignados a placebo (2,46 % de riesgo anual por persona) y 83 asignados a atorvastatina (1,54 % de riesgo anual por persona) tuvieron al menos un evento cardiovascular mayor (índice de reducción del 37% [intervalo de confianza al 95% entre -52 y -17], p = 0,001). Sería de esperar que el tratamiento previniera al menos 37 eventos cardio-

vasculares mayores por cada 1.000 personas tratadas durante cuatro años. Analizado de forma separada, los eventos de enfermedad cardíaca coronaria aguda fueron se redujeron en un 36% (de -55 a -9), las revascularizaciones coronarias en un 31% (de -59 a 16) y la frecuencia de infarto en un 48% (de -69 a -11). La atorvastatina redujo la frecuencia de fallecimientos en un 27% (de -48 a 1, $p = 0,059$). Se observó una menor incidencia de eventos adversos en el grupo de atorvastatina.

Conclusiones: Una dosis diaria de 10 mg de atorvastatina es segura y eficaz en la reducción del riesgo de un primer evento cardiovascular, incluyendo el infarto, en pacientes con diabetes tipo 2 sin elevados niveles de LDL colesterol. Ninguna justificación está disponible para tener un nivel umbral de LDL colesterol como único criterio que dictamine que pacientes con diabetes tipo 2 deberían recibir estatinas. El debate respecto al tratamiento con estatinas ya no debe centrarse en si todas las personas con este desorden metabólico han de seguir tratamiento con estatinas, sino que a la luz de los conocimientos de que disponemos en la actualidad, sí existe algún paciente con un riesgo lo suficientemente bajo como para que sea privado de este tratamiento.

COMENTARIO

La diabetes es una entidad que implica un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular entre 3 y 4 veces superior al normal. Gran parte del incremento de este riesgo se debe a la aterosclerosis que padecen estos pacientes, la cual es responsable de aproximadamente el 80% de la mortalidad total en los diabéticos (un 75% corresponde a patología coronaria y el 25% restante a enfermedad cerebrovascular o periférica). Algunos estudios han objetivado la importancia del perfil lipídico en el riesgo cardiovascular de los sujetos diabéticos; así, estudios británicos (UKPDS) constataron un riesgo 1,57 veces superior para enfermedad cardíaca coronaria por cada incremento de 1 mmol/l de colesterol LDL (38,6 mg/dl).

A pesar de este trascendental papel de las dislipemias en la morbi-mortalidad de los diabéticos y de las recomendaciones que incorporan las guías clínicas en el tratamiento de los diabéticos (conseguir cifras de LDL colesterol por debajo de 100 mg/dl), el personal clínico mantiene una infra-prescripción de tratamiento hipolipemiente acorde con los objetivos marcados por estas guías.

La explicación a la escasa confianza del personal médico en el tratamiento hipolipemiente en los

diabéticos podría encontrarse en los resultados contradictorios de los estudios que han analizado con anterioridad este tema. En el estudio HPS (empleando 40 mg de simvastatina) se demostró beneficio para la reducción de los eventos cardiovasculares y la enfermedad coronaria; por el contrario, en los estudios ALLHAT-LLA y en el ASCOT-LLA no se observaron reducciones del IAM no fatal ni de la mortalidad cardiovascular. Otros estudios, como el CARE o el 4S, han abordado el mismo tema, con resultados favorables para la evidencia del beneficio del tratamiento hipolipemiente, pero que no han llegado a aclarar definitivamente las controversias planteadas. La resolución de esta duda, la aclaración sobre la idoneidad del tratamiento con estatinas en diabéticos, fueron los cometidos de los autores del CARDS.

Los resultados obtenidos no parecen dejar duda alguna sobre el beneficio de las estatinas sobre el riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos, pero existen ciertas peculiaridades en el estudio que merecen ser destacadas.

Se estudiaron pacientes con cifras de LDL colesterol menores de 160 mg/dl, pero el nivel medio en ambos grupos era de aproximadamente 114 mg/dl; esta cifra, en pacientes sin enfermedad coronaria previa (como son los sujetos del estudio), se encuadrarían dentro de las guías clínicas actuales como pacientes sin necesidad de tratamiento hipolipemiente (por hoy está indicada la actuación terapéutica en este grupo cuando el LDL colesterol supera los 130 mg/dl); con ello, no sólo se corrobora el beneficio cardiovascular que otros estudios parecían apuntar, sino que constituye un punto de referencia ante la posibilidad de modificar las guías terapéuticas (o, al menos, fortalecer la necesidad de aumentar el cumplimiento de las actuales). De forma añadida, es importante destacar que la presentación más común de la dislipemia diabética está caracterizada por una LDL normal o levemente aumentada (además de unos triglicéridos elevados y una HDL colesterol baja), lo cual parece corroborar que no hay que esperar a encontrar niveles elevados de LDL colesterol para comenzar el tratamiento con estatinas.

En el estudio se pudo observar el beneficio de las estatinas en el primer año, comprobándose que era significativo a los dos años de iniciar el tratamiento. El seguimiento se interrumpió dos años antes de los previsto al haberse alcanzado los objetivos marcados.

En cuanto a la generalización de los resultados, destacar que, si bien los sujetos incluidos eran diabéticos tipo 2 sin antecedentes de enfermedad vascular, el simple cumplimiento del resto de criterios de inclusión en el estudio (hipertensión arterial, tabaquismo, retinopatía y microalbuminuria) ya provoca que estos pacientes posean un riesgo cardiovascular elevado (2,3% de eventos totales por año). Aún con ello, recordar que el paciente diabético tipo 2, por el simple hecho de su condición, asume un elevado riesgo cardiovascular, lo cual, junto con el comportamiento heterogéneo del efecto a estudio con respecto a los factores de riesgos basales, parece hacer permisible la extensión de los resultados a los pacientes diabéticos tipo 2 sin las condiciones de riesgo anteriormente citadas.

En conclusión, los resultados del estudio pretenden reforzar la idea de la necesidad de un control más riguroso y considerar unos objetivos terapéuticos estrictos en los diabéticos tipo 2, inclusive en aquellos sin enfermedad vascular demostrada y con niveles de LDL colesterol dentro de límites tan moderados como los observados en el estudio ya que, a pesar de estas condiciones, la prevención primaria mediante tratamiento con estatinas ha demostrado su eficacia y beneficio.

Por último, pretender eliminar el miedo o reticencia del clínico a realizar esta prevención primaria recordando que el riesgo cardiovascular de un diabético que no ha padecido un infarto de miocardio es equivalente al de individuos no diabéticos con antecedentes de infarto previo (resumidamente, que la prevención primaria en un diabético parece poder equipararse a la prevención secundaria de un paciente con antecedente de enfermedad cardiovascular).

Pedro Pablo Casado Escribano

Médico Internista

Aumento en la prevalencia y predicción de eventos cardiovasculares en individuos de edad avanzada con síndrome metabólico

Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, Lakatta EG. The metabolic syndrome in older individuals: Prevalence

and prediction of cardiovascular events. *Diabetes Care* abril 2005;28:882-887.

Objetivo: la existencia del síndrome metabólico es un potente factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular, aunque no ha sido adecuadamente estudiado en individuos de edad avanzada. Además, se han propuesto 2 conjuntos de criterios para la definición de síndrome metabólico, una propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y otra por el Programa Nacional de Educación del Colesterol en el adulto en su tercera reunión (ATP III); por lo tanto, se investiga la prevalencia de este síndrome en un subgrupo de pacientes de mayor edad dentro del estudio de Salud Cardiovascular (CHS), quienes de base, se encontraban libres de enfermedad cardiovascular.

También se ha comparado la importancia del pronóstico de estas 2 definiciones de síndrome metabólico.

Investigación, diseño y métodos: se estudiaron un total de 2.175 sujetos dentro del estudio SCH, que no presentaban enfermedad cardíaca y que no tomaban tratamiento antihipertensivo, ni hipolipemiantes. La prevalencia del síndrome metabólico fue medido en los sujetos según los criterios de la OMS y de la ATP III. La incidencia de enfermedad vascular cerebral y coronaria fue medida durante un tiempo de 4,1 años.

Resultados: la prevalencia de síndrome metabólico fue del 28,1% según criterios de la ATP III, y de un 21% según criterios de la OMS. El conjunto de criterios de ambas definiciones tenían una concordancia del 80,6% para definir a los mismos pacientes, dentro de los que formaban parte del estudio.

El análisis fue mediante multivariante de Cox, que demostraba que el síndrome metabólico definido por los criterios de la ATP III, pero no con los de la OMS, era un factor de riesgo predictor independiente para eventos cardiovasculares y cerebrovasculares y se asociaba con un incremento del riesgo del 38%.

Conclusión: la prevalencia del síndrome metabólico en individuos de mayor edad se encuentra entre el 21-28%, según la definición usada. Los dos conjuntos de criterios tienen una concordancia del 81%. Conforme a la definición de la ATP III, el síndrome rinde información pronóstica independiente, aún después de ajustar los factores de riesgo tradicionales individualmente, así como las distintas esferas que componen la definición del síndrome.

El síndrome metabólico es una condición de riesgo vascular y de diabetes cada vez más aceptado. Como en condiciones normales la población de mayor edad tiene más riesgo para presentar enfermedad cardiaca, el reconocimiento de este síndrome en este grupo de población, es necesario para poder asignar los recursos sanitarios y de investigación médica adecuados. Sin embargo el síndrome metabólico no está totalmente definido en algunos aspectos, sobre todo terapéuticos y faltan suficientes estudios clínicos y epidemiológicos que hagan considerar al síndrome metabólico como una población de riesgo homogénea.

Los objetos del presente análisis son: 1) investigar la prevalencia del síndrome metabólico en un subgrupo de pacientes de mayor edad dentro de los componentes de estudio CHS y que clínicamente no tenían enfermedad cardiaca de base; 2) evaluar si las 2 definiciones dadas por la OMS y la ATP III proporcionan estimaciones diferentes en la prevalencia del síndrome; 3) comparar el grado de concordancia en la clasificación del síndrome, dado por las 2 definiciones; 4) evaluar con antelación el valor pronóstico de cada una de estas dos definiciones del síndrome metabólico.

Algunos años antes de que se conociera a esta entidad con el nombre de síndrome metabólico, varios investigadores describieron, de diferentes maneras, esta asociación de desórdenes metabólicos, funcionales y estructurales, que se presentaban con mayor frecuencia de la que podría esperarse sólo por acción del azar. Esto es lo que se denominó cluster o asociación de elementos. Ya en el estudio Framingham se observó que la obesidad, la diabetes, la hipertensión, la hipercolesterolemia y la hiperuricemia eran rasgos que frecuentemente se presentaban asociados e incrementaban considerablemente el riesgo de padecer aterosclerosis coronaria.

Pero fue Reaven quien describió esta asociación con sentido semiológico mediante la expresión de sus componentes o desórdenes que en principio era sólo glucointolerancia, elevación de triglicéridos e hipertensión arterial unidos por un nexo común: la resistencia al depósito de glucosa mediada por insulina en el músculo esquelético o insulinoresistencia (IR); a esto se le denominó síndrome X.

De esta manera, lo que parecía una simple asociación se convirtió en una verdadera entidad clínico-semiológica, con todas las implicaciones que esto

conlleva. Con el correr de los años se fueron asociando a esta descripción una gran cantidad de anomalías, algunas de ellas verdaderos síndromes clínicos *per se*, siempre vinculadas con la insulinoresistencia/hiperinsulinismo, que era la que aportaba el contexto fisiopatológico común que servía de trasfondo a los demás desórdenes. Este hiperinsulinismo compensador, producto de la resistencia al efecto periférico de la insulina, implica un extraordinario esfuerzo de la célula beta del páncreas, la cual claudica al cabo de un tiempo, produciéndose entonces la diabetes tipo 2.

A partir de aquí surge la denominación de "resistencia a la insulina", que constituye un verdadero desorden fisiológico cuya presencia aumenta la posibilidad de que los individuos tengan intolerancia a la glucosa y otros desórdenes que aumentan la existencia de marcadores de inflamación y trombosis.

Este concepto de síndrome de resistencia a la insulina es, en última instancia, lo que expresa la definición de la OMS referida al síndrome metabólico, pues en esa definición va explícita y como condición básica alguna medida de insulinoresistencia y/o glucointolerancia, más los otros criterios necesarios para establecer el diagnóstico como son: TA > 140/90, TG > 150, HDL < 40, índice cintura-cadera > 0,9/0,8 hombres/mujeres o IMC > 30, microalbuminuria en la primera orina excretada > 20 mg/g.

La definición según la ATP III, si bien emplea la acepción "síndrome metabólico" vuelve, en esencia, a ser una asociación o *cluster*. Es claro que en su enunciado subyace el sentido de algún nexo fisiopatológico común, aunque en su definición no tenga ninguna medida de insulinoresistencia.

Los miembros de la ATP III evaluaron los resultados del empleo de su definición y algunos miembros del panel sugirieron incorporar a la misma algún marcador de IR, pero esta propuesta fue desechada por considerarse que restaba practicidad y que el valor predictivo del riesgo de eventos cardiovasculares mayores que añadía era escaso. Por otra parte, el incorporar esta medida significaba, de algún modo, adherir el concepto de que la IR es la causa fisiopatológica común sobre la cual asienta el síndrome, en desmedro de las otras causas propuestas.

En realidad, esta definición constituye una eficaz herramienta diagnóstica que son: alteración de la glucemia en ayunas > 110 o tras 2 horas de la ingesta > 140, TA > 135/85, TG > 150, HDL < 40, obesidad central cintura/cadera 0,9 en hombres o 0,85 en mujeres o IMC > 30.

El diagnóstico se realiza con la suma de tres o más puntos, donde cada criterio suma un punto y son todos de igual valor.

Juntos, estos valores empeoran el pronóstico cardiovascular y más allá de lo esperado por la simple suma de los criterios.

Una vez aclarados las diferentes medidas para la definición del síndrome metabólico dado por la OMS y la ATP III, las respuestas a las diferentes premisas que se proponían eran: que el estudio demuestra que el síndrome metabólico es un factor predictor independiente para eventos cardiovasculares por encima o sobre sus componentes individuales, sólo cuando su definición está de acuerdo al criterio de la ATP III y no así con la definición dada por la OMS.

Además, es el primer estudio que se realiza en una población adulta definida así para hombres y mujeres > de 65 años de todas las razas y etnias. Estas mismas conclusiones se obtienen con otros múltiples estudios similares aunque éstos se realizaban sobre población más joven.

Sin embargo, existe la discrepancia en cuanto a qué definición es la más exacta y la que incluye un número mayor de pacientes, ya que hay estudios que avalan que la definición dada por la OMS presenta un predominio más elevado de síndrome metabólico que cuando se usan los criterios dados por la ATP III.

A la inversa, en individuos de mediana edad, el Estudio de San Antonio, demostró que ambas definiciones mostraban gran predicción para la enfermedad cardiovascular, incluso los criterios de la ATP III se asociaban más fuertemente con individuos que *a priori* presentaban menos riesgo cardiovascular, y este estudio demuestra la fuerte asociación del síndrome metabólico como un factor independiente del morbi/mortalidad cardiovascular, incluso después de ajustar sus componentes individuales y extendiéndolo a la población de mayor edad, sobre todo con la definición dada por la ATP III.

Aunque ambos conjuntos de criterios comparen esferas similares, esto es: alteración en las cifras

de glucosa basal, cifras de tensión arterial, obesidad y niveles de lípidos, sin embargo difieren en las medidas de cada esfera por separado. A *grosso modo* los cambios más llamativos en la definición de la ATP III eran a nivel, sobre todo, de las cifras de tensión arterial y la adiposidad, mientras que la definición de la OMS la característica más importante son las cifras de glucemia y resistencia insulínica, sin cuya alteración no se puede incluir dentro del síndrome metabólico, cosa que no ocurre con la otra definición; de modo que una persona puede presentar cifras euglucémicas pero presentar alteración en las demás esferas de la definición y presentar síndrome metabólico.

Dado que los criterios dados por la ATP III son más estrictos, hay pacientes no incluidos según la definición de la OMS, y que sí lo estarán por la de la ATP III, lo que sucede especialmente en los grupos de mayor edad. Todo ello hace que en este estudio los pacientes; incluidos según la definición de la ATP III presenten mayor sensibilidad de padecer síndrome metabólico, independientemente de los factores individuales que componen la definición y de otros factores de riesgo cardiovascular. Además, estos criterios diagnósticos son más fáciles de aplicar en la práctica clínica y estudios epidemiológicos.

Sin embargo, estos datos hay que tomarlos con precaución ya que la frecuencia de eventos cardiovasculares eran similares con ambas definiciones y presentaban una concordancia para definir a los pacientes con síndrome metabólico del 80,6%.

Como reflexión debería buscarse una definición única que englobe la concepción sindrómica-fisiológica del síndrome de insulinoresistencia pero adaptada a cada grupo étnico particular y quizá agregarse un marcador de inflamación como puede ser la proteína C reactiva, y otro de trombosis, además de los que ya lo componen en la definición actual.

Ana Isabel Castuera Gil

Médico Internista