

MONOCARDIO

La diabetes mellitus: un problema cada vez más frecuente en cardiología



MONOCARDIO

2.^a ÉPOCA • VOLUMEN VI • Número 3 • 2004



EDITOR JEFE
Dr. Luis Jesús Jiménez Borreguero

Dirección postal
Sociedad Castellana de Cardiología
Avda. de Menéndez Pelayo, 67
28009 Madrid

www.castellanacardio.es

MONOCARDIO

2.^a ÉPOCA • VOLUMEN VI • Número 3 • 2004



Presidente

Dr. Venancio Palazuelos Bertó

Vice-presidente

Dr. Javier Enjuto Olabera

Secretario

Dr. Ramiro Lamiel Alcaine

Tesorero

Dr. Alberto Chocano Higuera

Editor Jefe

Dr. Luis Jesús Jiménez Borreguero

Vocales

Dr. Manuel Abeytua Jiménez
Dr. Clodoaldo Alburquerque Sacristán
Dra. Lucía Álvarez Macienda
Dr. Javier Antona Makoshi
Dr. Federico De Lombera Romero
Dr. Diego Lorente Carreño
Dr. Pedro Rossi Sevillano
Dr. Luis Sosa Martín
Dr. Antonio Vázquez García

Coordinación Editorial

AULA MÉDICA EDICIONES (Grupo Aula Médica, S.L.) 2004
Paseo del Pintor Rosales, 26. 28008 Madrid. Tel.: 915 420 955. Fax: 915 595 172
www.grupoaulamedica.com

MONOCARDIO

2.^a ÉPOCA • VOLUMEN VI • Número 3 • 2004

La diabetes mellitus: un problema cada vez más frecuente en cardiología

Director: Dr. I. González Maqueda
Hospital Universitario La Paz. Madrid

PRÓLOGO

I. González Maqueda

EL SÍNDROME METABÓLICO: ¿ES EL TODO IGUAL A LA SUMA DE LAS PARTES?

I. González Maqueda

PATOLOGÍA CARDÍACA EN EL PACIENTE DIABÉTICO. VISIÓN DIABETOLÓGICA

L. F. Pallardo Sánchez

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DIABETES MELLITUS TIPO 2

J. I. Bernardino de la Serna, T. Sancho, R. Jiménez Torres y J. García Puig

DIABETES MELLITUS Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA: REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA

A. Sánchez-Recalde, G. Galeote, J. García, E. Armada, I. González-Maqueda, O. Bernal, L. Calvo, N. Sobrino y J. A. Sobrino

MICROALBUMINURIA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES NO DIABÉTICOS

F. de Alvaro Moreno

Introducción. El síndrome metabólico: una entidad de actualidad. Etiopatogenia. La clave está en la inflamación y la genética. Síndrome metabólico: de sus componentes al riesgo cardiovascular. Obesidad. Perfil lipídico característico. Alteraciones de la glucemia. Presión arterial elevada. **Bibliografía.**

Aspectos epidemiológicos. Patología cardiovascular del paciente diabético. Aterosclerosis en el paciente diabético. Manifestaciones clínicas de la patología cardíaca en el paciente diabético. Prevención de las complicaciones vasculares ateroscleróticas en el diabético tipo 2. Tratamiento de la hiperglucemia en el diabético tipo 2. ¿Existen datos en la literatura que soporten que el buen control de la glucemia se sigue de una disminución de la morbilidad y/o mortalidad vascular aterosclerótica? ¿Cuál es la causa de no existir una relación estrecha entre control glucémico estricto y desarrollo de complicaciones macrovasculares? ¿Cómo debe ser el tratamiento actual de la diabetes en el paciente diabético tipo 2? ¿Cuál es la estrategia terapéutica a establecer en el control de la hiperglucemia en el diabético tipo 2? ¿Existen acciones específicas positivas o negativas sobre el aparato cardiovascular de los diferentes fármacos empleado en el tratamiento de la diabetes? **Bibliografía**

¿Qué conocemos hasta ahora de la relación HTA-diabetes? La asociación HTA-DM conlleva una elevada morbi-mortalidad cardiovascular. La hipertensión de «bata blanca» en pacientes con DM 2. La presencia de microalbuminuria empeora el pronóstico. La presión arterial en diabéticos debe ser inferior a 130/80 mmHg. La reducción de la presión arterial aporta un gran beneficio cardiovascular. **¿Qué no conocemos de la relación HTA-diabetes?** ¿Cómo conseguir un mejor control de la presión arterial? ¿Cuál es el fármaco antihipertensivo en diabéticos? **Bibliografía.**

Introducción. Rasgos fisiopatológicos de la enfermedad coronaria en el paciente diabético. Intervencionismo percutáneo en el paciente diabético. Angioplastia coronaria con balón. Angioplastia coronaria con stent. Mecanismos fisiopatológicos de la reestenosis. Inhibidores GP IIb/IIIa en el paciente diabético. **Enfermedad multivasa en el paciente diabético. Angioplastia vs cirugía coronaria.** Angioplastia convencional vs cirugía coronaria. Angioplastia con stent vs cirugía coronaria. **Revascularización del paciente diabético en los síndromes coronarios agudos. Presente y futuro del intervencionismo percutáneo en el paciente diabético.** Stent recubierto de fármacos antiproliferativos. Opciones de tratamiento en la reestenosis intra-stent. **Tratamiento médico post-procedimiento del paciente diabético.** Control glucémico. Control lipídico. Control tensional. Otras estrategias. **Preguntas por resolver y estudios en marcha. Resumen y puntos clave. Bibliografía.**

Método de medida de la eliminación urinaria de albúmina (EUA). Proteinuria y enfermedad cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial esencial (HTN). Relación de la microalbuminuria con la resistencia a la insulina, alteraciones lipídicas y arterioesclerosis. La microalbuminuria como identificador de pacientes en riesgo cardiovascular y renal y como marcador del efecto del tratamiento sobre los factores de riesgo cardiovascular. Profilaxis y tratamiento de la nefropatía diabética. Importancia del control de la glucemia. Control de la dislipemia. Control de la hipertensión arterial. Restricción proteica. Abandono del tabaquismo. Control de la obesidad. **Bibliografía.**

107

109

132

159

171

189



Prólogo

I. González Maqueda
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

La enfermedad cardiovascular (ECV) que incluye la Cardiopatía Coronaria (CC), la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica son la causa fundamental de muerte en los pacientes diabéticos. La mayor parte de las muertes se deben a complicaciones de la cardiopatía coronaria. Los individuos con diabetes (DM) presentan al menos un riesgo de dos a cuatro veces superior de padecer complicaciones cardiovasculares en comparación con los no diabéticos de edad similar. Tras sufrir un Infarto Agudo de Miocardio las personas con DM sufren una morbi-mortalidad de tres a cuatro veces superior. Aunque los pacientes diabéticos presentan una mayor prevalencia de factores de riesgo tradicionales de Cardiopatía Coronaria como hipertensión arterial (HTA), dislipemia y obesidad en comparación a los no diabéticos, estos factores de riesgo representan menos de la mitad del exceso de mortalidad asociado a la DM. Así el diagnóstico de la DM constituye en sí un factor de riesgo independiente importante de aparición de cardiopatía coronaria y de sus complicaciones tras un episodio coronario.

El estricto control glucémico en la DM previene las complicaciones microvasculares como la nefropatía, neuropatía y retinopatía pero tiene escaso beneficio en la afectación macrovascular. Por el contrario intervenciones sobre los lípidos o la tensión arterial en pacientes diabéticos, conlleva importantes beneficios en cuanto a la prevención de complicaciones macrovasculares y protección de sufrir un accidente cardioisquémico.

Es lo que se puede denominar como paradoja de la glucosa. Aun suponiendo que los ensayos clínicos realizados no hubieran conseguido valorar suficientemente el beneficio de los tratamientos antidiabéticos, esta claro que estos agentes no han conseguido los resultados de las estatinas o los IECAs por ejemplo. Además, hay diferencias cualitativas en los tratamientos antidiabéticos. Así las medidas para aumentar la disponibilidad de insulina como la propia insulina o las sulfonilureas, han mostrado menos beneficios en la prevención de enfermedad macrovascular que aquellos tratamientos dirigidos a mejorar la utilización de la glucosa o reducir la resistencia a la insulina. Así la metformina en monoterapia redujo la

incidencia de IM en un subgrupo de obesos en un 39% ($p = 0,01$) beneficio que no se comprobó cuando la metformina se asoció a sulfonilurea o insulina. Estos datos nos hacen pensar en la posibilidad de que algunos tratamientos antidiabéticos tengan efectos cardiovasculares adversos que neutralicen los beneficios del control glucémico.

Si acaso todos estos datos no fueran suficiente para que el cardiólogo tenga una especial atención en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la afectación cardiovascular del diabético, conviene recordar que existe una considerable evidencia tanto en modelos experimentales como en humanos acerca del papel trascendental de la hipertensión en la patogénesis de la afectación cardíaca de los diabéticos. En la cardiopatía diabética hipertensiva, las alteraciones estructurales y funcionales de las arterias coronarias, son más pronunciadas que lo que cabría esperar por cada entidad por separado. La hipertensión aumenta el riesgo de nefropatía diabética en los pacientes con diabetes mellitus no insulín dependiente siendo la microalbuminuria un poderoso predictor de muerte en estos pacientes.

La Hipertensión arterial (HTA) es hasta dos veces más común entre los pacientes diabéticos a la vez que la presencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado es mucho más frecuente entre los pacientes hipertensos que entre los normotensos. Esta estrecha correlación va más allá de la mera coincidencia por lo que se acepta la posibilidad de mecanismos fisiopatológicos comunes. No obstante, conviene distinguir entre la diabetes insulín dependiente (DM1) y la diabetes no insulín dependiente (DM 2). En el primer caso la tensión arterial no está alterada en las primeras fases de la enfermedad, cuando todavía no hay afectación renal, de modo que la aparición de HTA en la DM 1 se relaciona con la afectación renal. En el caso de la DM 2 parece que existe un mecanismo fisiopatológico común que da lugar a un síndrome complejo, de afectación pluri-metabólica, y con evidente incremento del riesgo cardiovascular, denominado síndrome X metabólico. Cuando menos las anomalías de la glucosa, de la insulina y del metabolismo lipoproteico son frecuentes en los hipertensos. Esta confluencia de fac-



tores de riesgo puede ser detectada a edades tempranas por lo que, al menos en parte, pueden ser heredadas.

En un momento en que el aumento de prevalencia de DM 2 así como de obesidad adquieren propor-

ciones de auténtica epidemia en los países desarrollados, no está de más que el cardiólogo aprenda de los expertos en diabetología para que aunando esfuerzos se pueda mejorar el pronóstico de estos pacientes.



El síndrome metabólico: ¿es el todo igual a la suma de las partes?

I. González Maqueda
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de Obesidad, así como de DM tipo 2 (DM 2) están aumentando dramáticamente en todos los países occidentales, adquiriendo cotas de auténtica epidemia. Del mismo modo ha aumentado la incidencia del denominado Síndrome Metabólico (SM) una coincidencia de factores de riesgo de arterioesclerosis cardiovascular caracterizado por adiposidad visceral, resistencia a la acción periférica de la insulina (RI), niveles bajos de Colesterol HDL (HDL C), aumento de la tasa de Triglicéridos (TG) así como un estado proinflamatorio sistémico. El SM afecta en EE.UU. aproximadamente al 25% de los adultos de más de 20 años y a más del 45% en los que tienen más de 50 años.

De acuerdo con las indicaciones del National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)¹ los componentes clave del SM son la Obesidad Central, Resistencia a la Insulina, Dislipemia específica e Hipertensión Arterial (HTA) además de la inflamación crónica, hipercoagulación y deterioro de la fibrinólisis. El diagnóstico clínico de SM debe basarse en la presencia de al menos tres de los cinco elementos principales del mismo, aunque en la práctica clínica, los factores inflamatorios y hemostáticos no están incorporados. El diagnóstico conlleva la determinación de un riesgo cardiovascular aumentado que sobrepasa al de los factores de riesgo individuales valorados conjuntamente.

Se ha polemizado mucho acerca de la existencia de un mecanismo etiopatogénico único del SM que podría explicar todos y cada uno de sus componentes o bien la coincidencia de distintos mecanismos estrechamente interrelacionados entre sí. Del mismo modo se han ido incluyendo elementos en el mismo que tienen una prevalencia significativamente menor a la de los componentes del núcleo central, descrito anteriormente. Aunque es conveniente aclarar cuanto más mejor la etiopatogenia subyacente en este complejo síndrome, existen ya datos suficientes para poder elaborar una estrategia para intentar mejorar su pronóstico, al menos hasta disponer de resultados de ensayos clínicos bien dise-

ñados que nos proporcionen evidencias indiscutibles.

EL SÍNDROME METABÓLICO: UNA ENTIDAD DE ACTUALIDAD

El denominado Síndrome Metabólico (SM) es un conjunto de anormalidades metabólicas que se asocian a elevado riesgo cardiovascular y en el que la Resistencia a la Insulina (RI) parece ser su característica principal (fig. 1). Aunque ha recibido diversos nombres en las últimas dos décadas, la denominación de SM es actualmente aceptada por todos los autores.

Los criterios diagnósticos propuestos por 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) son:

1. Obesidad Central que puede ser determinada mediante la circunferencia de la cintura abdominal, siendo positiva en caso de que supere los 88 cm en las mujeres y los 102 cm en los hombres.
2. Reducción de los niveles de HDL Colesterol, inferior a 40 mg/dL en hombres y de 50 mg/dL en mujeres.
3. Hipertrigliceridemia, superior a 150 mg/dL en ayunas.
4. Tensión Arterial superior a 130/85 mm de Hg.
5. Glucemia en ayunas igual o superior a 110 mg/dL.

La presencia de tres de estos cinco criterios ya permite establecer el diagnóstico de SM con el elevado riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular que conlleva. Además la RI predispone al desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

Según The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)² comprobó que la prevalencia de SM en adultos mayores de 20 años era del 24% pero que esta tasa se incrementa dramáticamente con la edad, siendo del 30% en suje-

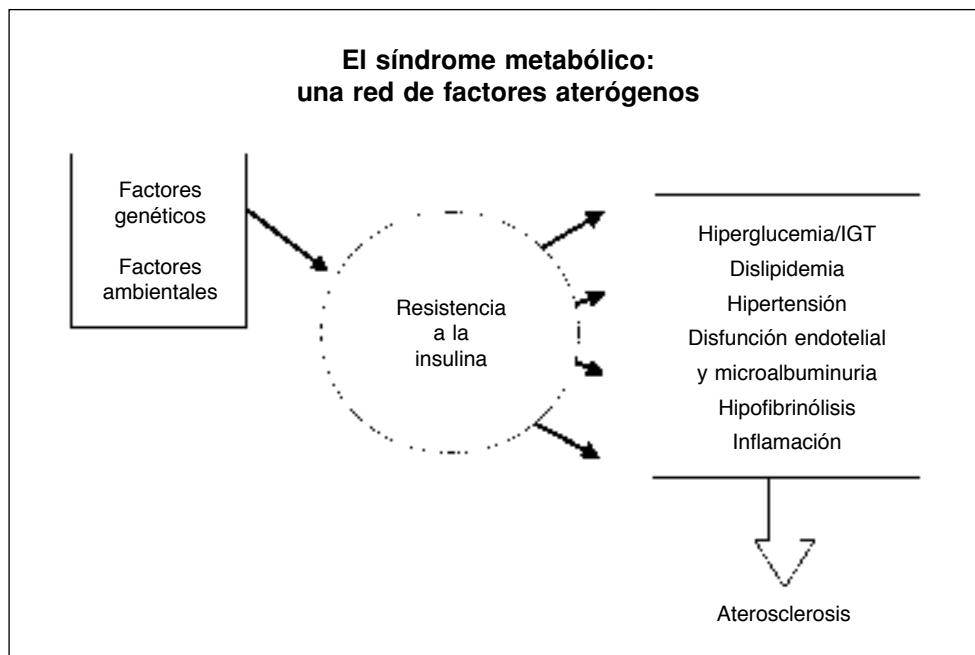


Figura 1.—Concepto de Síndrome Metabólico.

tos de 50 años y del 40% en los de 60 o más años, sobre todo entre los mexicanos americanos y disminuía progresivamente en otros grupos étnicos, siendo algo menor entre los americanos blancos, y aún menor entre los americanos africanos y otros grupos raciales. En España la prevalencia del SM es de aproximadamente el 25% aunque algo más en Canarias (fig. 2).

El 86% de los diabéticos del NHANES reunían criterios diagnósticos de SM según definición de la NCEP, así como el 31% de los intolerantes a la glucosa y el 71% de los de anormal glucosa en ayunas. La prevalencia de SM en el NHANES fue un 60% mayor que la prevalencia de DM 2 en la misma población.

Tanto la obesidad, la DM 2 y el Síndrome Metabólico son enfermedades multifactoriales de conside-

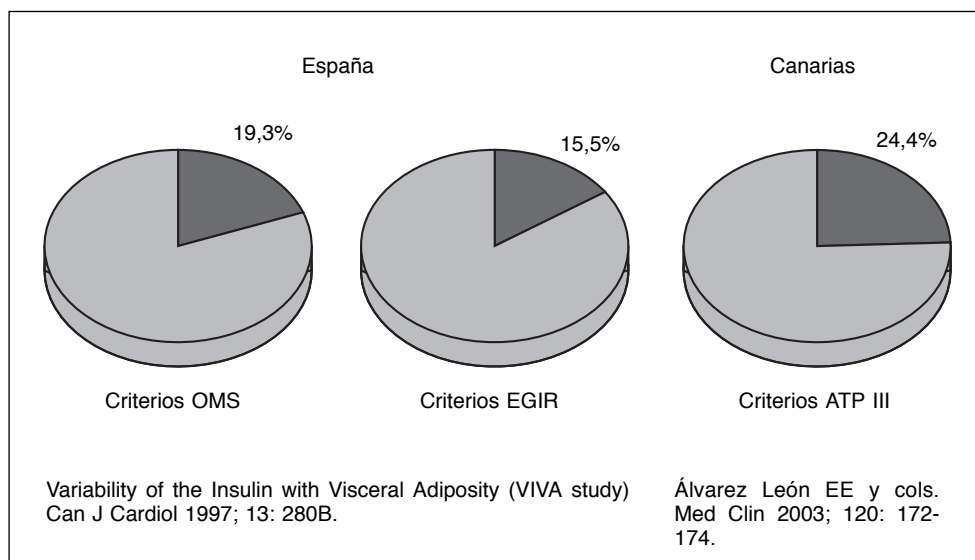


Figura 2.—Prevalencia del Síndrome Metabólico en España.

able heterogenicidad, pero mientras que los criterios diagnósticos están muy bien definidos en las dos primeras entidades, no están nada claros en el caso del SM. La Organización Mundial de la Salud ha modificado los criterios diagnósticos del SM de 1998³ en 1999⁴ que no son coincidentes con los National Cholesterol Education Program (NCEP) de 2001¹ ni con los del grupo europeo (fig. 3). Otros términos definitorios más sencillos y gráficos también han tenido su éxito como el de cintura hipertriglicéridémica en hombres de Lemieux⁵ que se reducen a dos criterios: triglicéridos por encima de 2 mmol/L y perímetro de cintura superior a 90 cm.

ETIOPATOGENIA. LA CLAVE ESTÁ EN LA INFLAMACIÓN Y LA GENÉTICA

Las anomalías del metabolismo hidrocarbonado así como del metabolismo lipídico son frecuentes en pacientes con hipertensión arterial^{6,7} habiéndose propuesto la hiperinsulinemia secundaria a la resistencia a la insulina, como nexo de unión entre la obesidad, la hipertensión y la intolerancia a la glucosa⁸ (fig. 4). Sin embargo la infusión de insulina produce vasodilatación en el músculo esquelético⁹ mediado por el óxido nítrico¹⁰ que reduce las resistencias periféricas sistémicas¹¹. Otros mecanismos deben valorarse como es el tono del sistema nervio-

so simpático (SNS). En sujetos normales, bruscos incrementos de la insulina plasmática aumentan el tono del SNS induciendo hipertensión arterial¹².

La coincidencia de determinados factores de riesgo cardiovascular en un mismo individuo, específicamente la hipertensión, diabetes, dislipemia y obesidad, fue descrita en la década de los sesenta y setenta^{13,14} aunque sin postular ningún mecanismo fisiopatológico común. En 1987, Reaven¹⁵ denominó a esta constelación de factores de riesgo reunidos como síndrome X y sugirió que el estado de Resistencia a la acción de la insulina podría ser el mecanismo fisiopatológico común, que podría incidir incluso en pacientes no obesos. Por otra parte Meigs y cols¹⁶ utilizando análisis factorial, demostró que en los pacientes incluidos en el seguimiento del Framingham Study, la Hipertensión constituía un factor separado de la hiperinsulinemia. De la misma forma los investigadores del estudio IRAS llegaron a la misma conclusión utilizando un método de determinación directa de la resistencia insulínica¹⁷. De las conclusiones de estos dos estudios se deduce que la RI puede ser el sustrato fisiopatológico responsable de muchos pero no de todos los factores de riesgo incluidos en el SM.

Sin embargo el papel fisiopatológico de la RI en el SM y los factores de riesgo cardiovascular permanece incierto. Recientes evidencias sugieren que la inmunidad innata y la inflamación juegan un papel fundamental en el desarrollo de la RI y predice la

Criterios OMS	Criterios EGIR	Criterios ATP III
Intolerancia a la Glucosa o DM tipo 2 y/o RI	Resistencia Insulina o Hiperinsulinemia	
+ 2 o más de	+ 2 o más de	Tres o más de
- TA \geq 140/90 mmHg	- Hiper glucemia \geq 110 mg/dl basal no en rango diabético	- Obesidad abdominal Perímetro cintura > 102 cm V > 88 cm M
- Dislipemia Hiper TG \leq 150 mg/dl < 35 mg/dl V > 39 mg/dl M	- TA \geq 140/90 mmHg	- Glucosa Basal \geq 110 mg/dl
- Obesidad Central o Visceral	- Dislipemia Hiper TG \geq 180 mg/dl HDL < 40 mg/dl	- TA \leq 130/85 mm Hg
- Microalbuminuria	- Obesidad central IMC > 30 kg/m ² Cintura/Cadera \geq 94 cm V \geq 80 cm M	- Dislipemia Hiper TG > 150 mg/dl
		HDL < 40 mg/dl V > 50 mg/dl M

Figura 3.—Criterios diagnósticos del Síndrome Metabólico. The Study of Insulin Resistance (EGIR) Diabet Medicine 2002; 28:364-376. OMS Report of a WHO Consultation 1999. ATP III JAMA 2001; 285: 2486-2497.

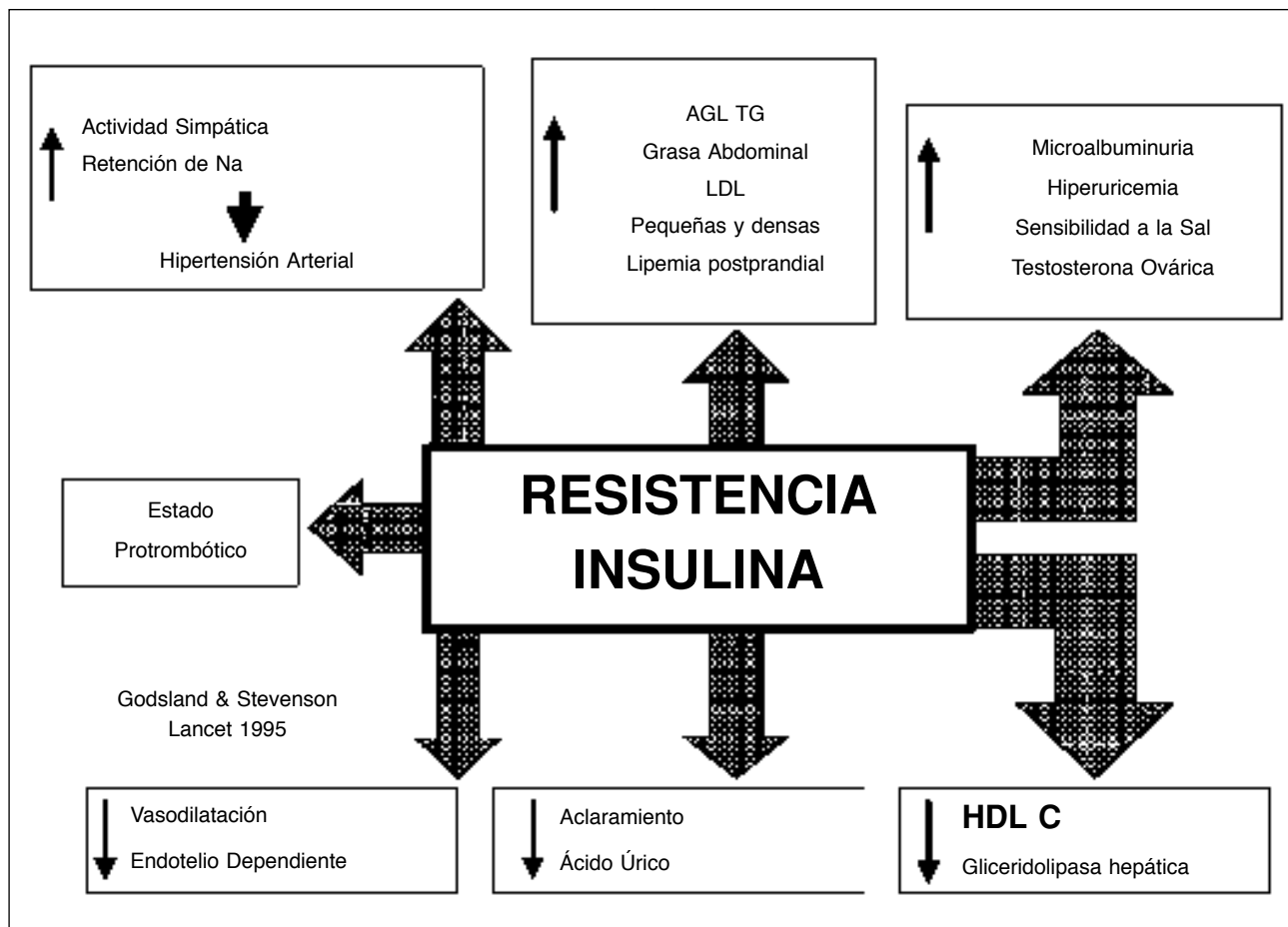


Figura 4.—Teoría insulínica del Síndrome Metabólico como mecanismo etiopatogénico único.

aparición de DM 2. De esta forma la fisiopatología de la RI, del complejo del SM y de las complicaciones cardiovasculares de la arterioesclerosis podrían tener una base inflamatoria común^{18, 19} (fig. 5).

Pouliot y cols.²⁰ llamaron la atención sobre la obesidad visceral como causa del síndrome metabólico. Aunque la obesidad es un poderoso factor de riesgo para el desarrollo de DM 2 así como de enfermedad cardiovascular existe una significativa heterogeneidad en la relación entre el grado de obesidad y las anomalías metabólicas y cardiovasculares²¹. Una significativa minoría de obesos, de acuerdo con las actuales definiciones, no desarrollan RI y sin embargo ésta anomalía puede estar presente en sujetos delgados¹⁵. Factores genéticos y medioambientales pueden tener un impacto decisivo en las consecuencias metabólicas y cardiovasculares de la obesidad aunque los mecanismos por los que los factores genéticos pueden modificar los

efectos de la obesidad son completamente desconocidos. Es por ello que los investigadores se centran en la identificación de los aspectos de la adiposidad que mejor reflejen el riesgo de desarrollar SM.

Actualmente se usan criterios de medidas de la circunferencia de la cintura, de acuerdo con el sexo, para definir el componente de masa corporal que contribuye al SM. Las bases racionales del uso de la medida de la circunferencia de la cintura se cimentan en el hecho de que las medidas globales de la obesidad, como el índice de masa corporal, son indicadores poco sensibles del riesgo de complicaciones metabólicas o cardiovasculares de la obesidad, sobre todo comparadas con las determinaciones específicas de la adiposidad central o visceral. La circunferencia de la cintura es un parámetro que refleja tanto la magnitud del tejido adiposo subcutáneo abdominal (SAT) como el tejido adi-

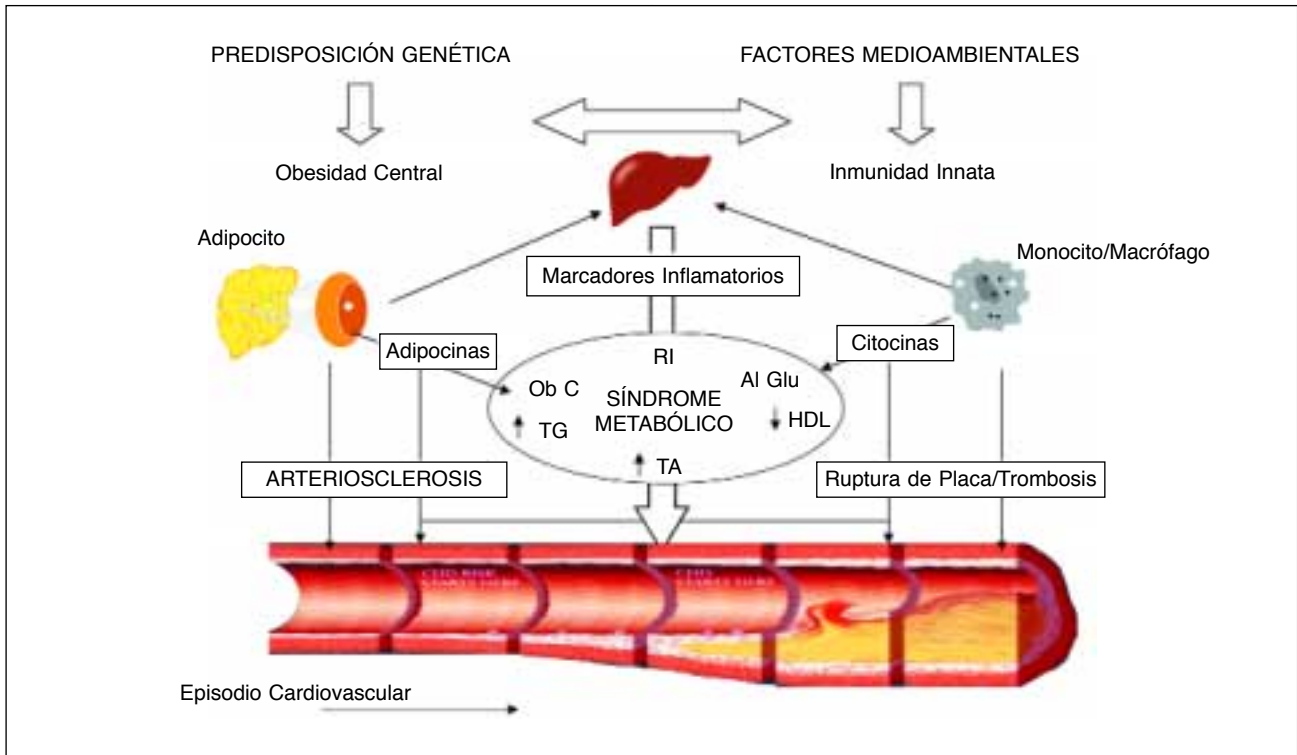


Figura 5.—Protagonismo de los promotores inflamatorios en el desarrollo del Síndrome Metabólico (ver texto).

posito visceral abdominal (VAT) y es, por tanto, un índice general de la masa grasa central o troncular. No está claro si determinaciones más precisas de la grasa corporal total, o de la masa grasa troncular, o bien del SAT o VAT, por métodos sofisticados como la tomografía computerizada o la resonancia magnética pueden aportar una más precisa información en relación con las complicaciones de la obesidad. Otra alternativa más práctica y menos costosa es la utilización de biomarcadores originados en el tejido adiposo.

El tejido graso es un órgano secretor muy activo que elabora una notable variedad de moléculas, conocidas como adipocitocinas, como Leptina, Adiponectina y Resistina, así como promotores inflamatorios como el Factor de Necrosis Tumoral α , (FNT α), Interleucina 6 (IL-6), que pueden favorecer muchas de las alteraciones que componen el SM (fig. 6). Alguno de estos factores derivados del tejido graso tienen efectos aterogénicos directos. Así la Leptina, cuya concentración en plasma está directamente relacionada con la masa grasa, aumenta en la obesidad así como en los estados de resistencia a la insulina. Por el contrario los niveles plasmáticos de adiponectina están reducidos en la obesidad y el la DM

2 y evidencias preliminares sugieren que esta molécula puede tener efectos antiarterioescleróticos tanto en humanos como en animales de experimentación. En un futuro inmediato podremos saber si las mediciones de la actividad hormonal del tejido adiposo son marcadores de riesgo cardiovascular superiores a las mediciones anatómicas del tejido graso.

La clave puede estar en el proceso inflamatorio. La activación de la inmunidad innata ofrece un mecanismo fisiopatológico de la RI y de la dislipemia en el SM. En modelos animales la activación de la inmunidad innata conlleva modificaciones en las lipoproteínas, enzimas, proteínas transportadoras y receptores con el resultado de mayor producción de partículas aterogénicas²². El perfil lipídico conseguido es muy similar al del SM en humanos, y lo constituye un aumento en la producción hepática de VLDL, con menor aclaración de las mismas, aumento de la proporción de partículas LDL pequeñas y densas, tasas de HDL C disminuidas con alteración de su composición probablemente por acción de lipasas que actúan sobre los fosfolípidos de las mismas favoreciendo su catabolismo²³.

La inflamación crónica subclínica forma parte del SM²⁴ y sin embargo determinaciones de la actividad in-

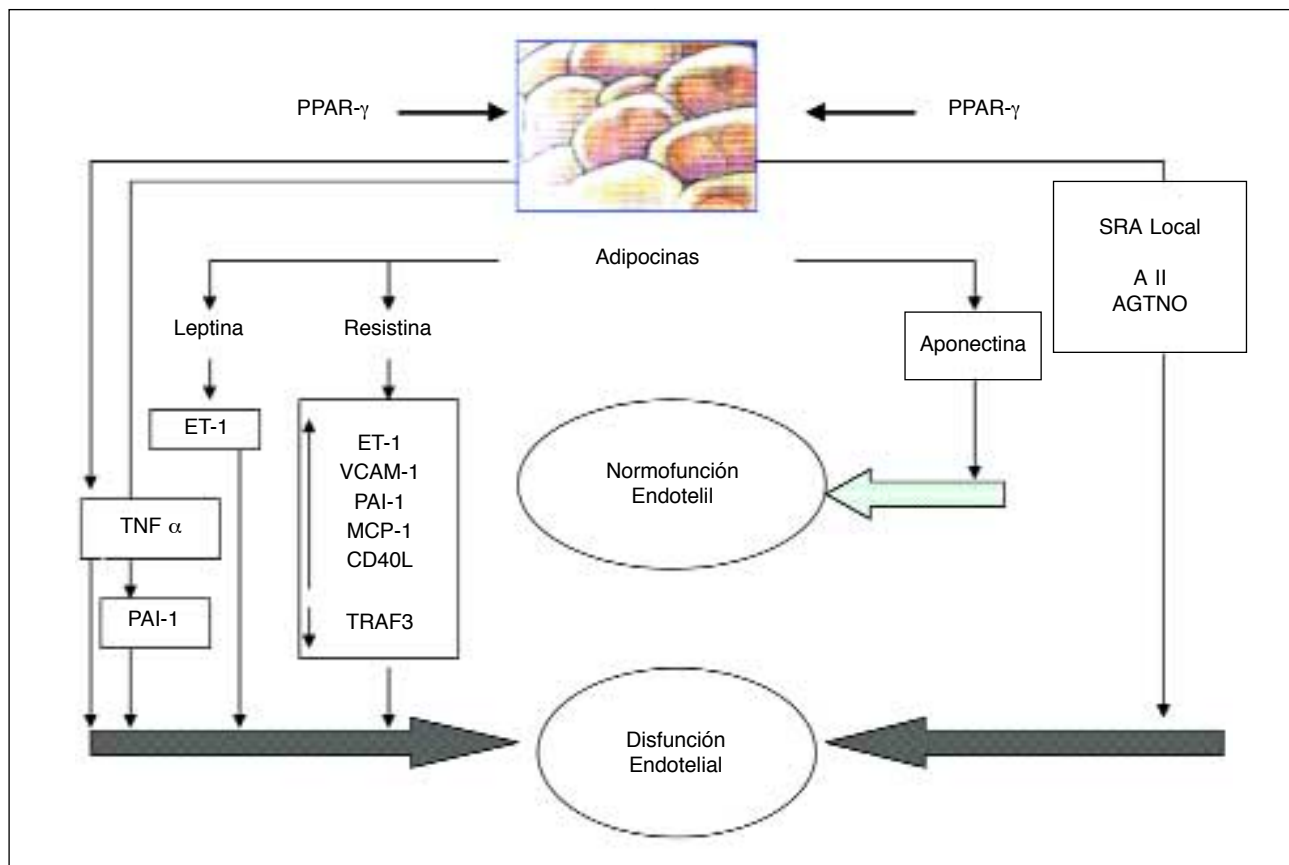


Figura 6.—El tejido graso, importante órgano secretor, determina el daño vascular y el desarrollo a DM 2. PPAR α : Receptores Activados por Proliferadores de Peroxisomas Alfa. Claves TNF α : Factor de necrosis tumoral. PAI-1: Inhibidor Principal del Activador del Plasminógeno. ET-1: Entotelina. VCAM-1: Moléculas de adhesión. MCP-1: citoquina que atrae los monocitos. TRAF3: factor de necrosis tumoral asociado al factor 3, un inhibidor del CD40. A II: Angiotensina 2. AGTNO Angiotensinógeno (ver texto).

flamatoria no se consideran necesarias en la actualidad para su diagnóstico ni para la valoración pronóstica del mismo, a pesar de que se admite que los marcadores inflamatorios son fiables predictores de acontecimientos cardiovasculares y de progresión a DM 2 en poblaciones sanas. La mayor utilización de estos marcadores podrían arrojar importante información sobre la conexión entre la inflamación, el SM y la enfermedad cardiovascular arterioesclerótica^{19, 25-27}. Se discute actualmente sobre la conveniencia de utilizar los niveles plasmáticos de PCR para la valoración del riesgo cardiovascular en sujetos sanos²⁸ cuando ya han aportado adicional información pronóstica sobre el riesgo cardiovascular en todos los niveles de severidad del SM en mujeres aparentemente sanas²⁹ (fig. 7).

También la base genética contribuye de forma fundamental al desarrollo del SM. La hipótesis del *genotipo económico* implica la selección evolutiva de genes metabólicos en el desarrollo del SM en el con-

texto de un ambiente de inactividad física y dieta excesiva. Estudios en familias han demostrado una base genética compleja común relacionada con los componentes del SM, aunque estamos muy lejos de conseguir la determinación del perfil genético que predispone al desarrollo precoz del SM y del proceso arterioesclerótico.

SÍNDROME METABÓLICO: DE SUS COMPONENTES AL RIESGO CARDIOVASCULAR

El riesgo cardiovascular absoluto de los pacientes con SM es variable. Depende de la intensidad de los factores de riesgo presentes, pero siempre es mayor que la suma del riesgo inherente a cada uno de esos factores de riesgo por separado. Como lógicamente la agresividad del tratamiento debe estar en función del

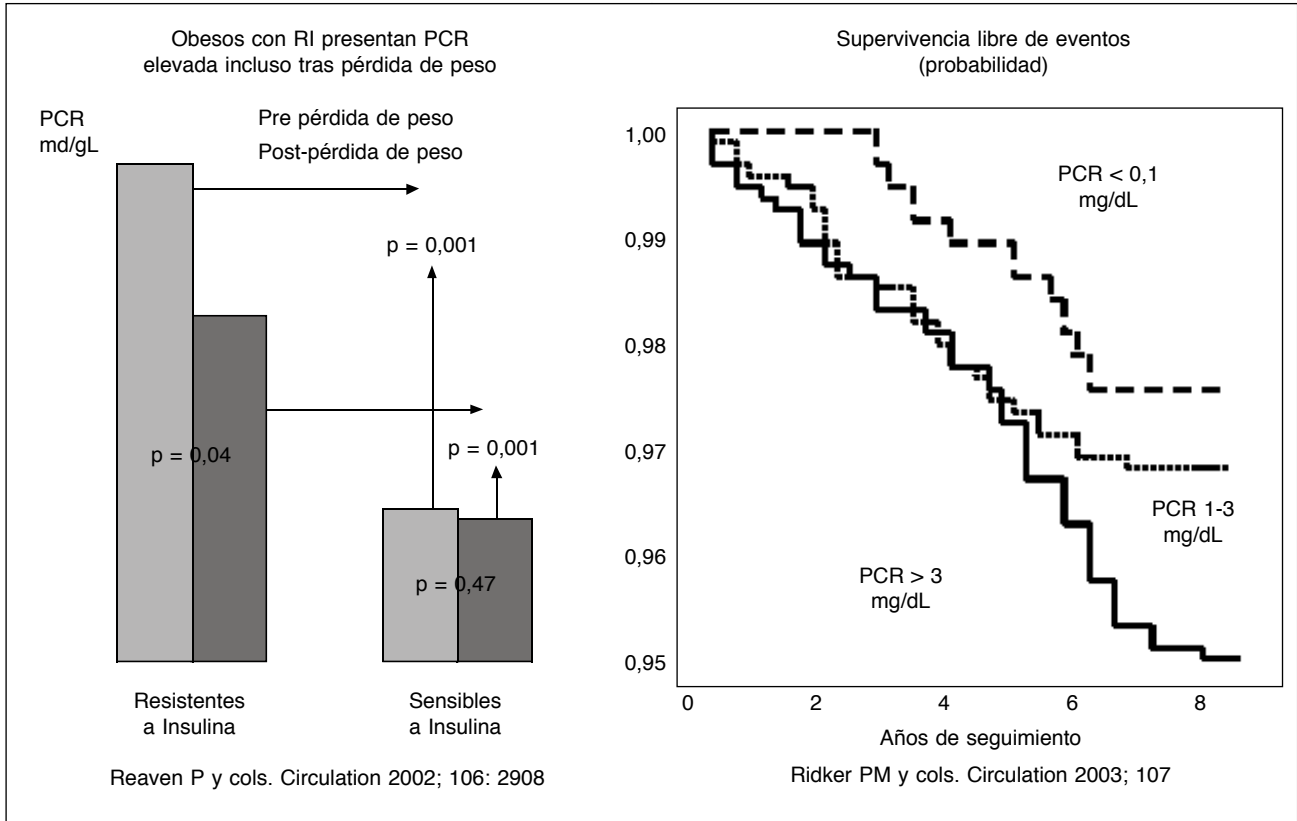


Figura 7.—Los obesos insulín resistente tienen marcadores inflamatorios más elevados incluso después de perder peso. Los niveles de PCR tienen valor pronóstico en mujeres con Síndrome Metabólico.

riesgo global es necesario establecer el mismo y hoy por hoy, debe determinarse en base a las tablas de riesgo de Framingham, aunque algunos de los factores de riesgo descritos en el SM como la obesidad abdominal o el estado proinflamatorio, las anomalías de la glucemia basal, la intolerancia a la glucosa o el estado protrombótico, no estén contemplados en las mismas. Las guías del ATP III no recomiendan la determinación rutinaria de estos factores emergentes pero sí están contempladas como determinaciones opcionales.

La prevalencia de enfermedad coronaria a partir de los cincuenta años³⁰ (fig. 8) fue del 8,7% entre los No DM 2 sin SM (54,2% de la población); del 7,5% entre los DM 2 sin SM (2,3% de la población); del 13,9% entre los No DM pero con SM (28,7% de la población) y del 19,2% entre los DM 2 con SM (14,8% de la población).

Obesidad

Hace ya varias décadas que algunos investigadores comprobaron que la adiposidad abdominal se re-

lacionaba con un riesgo elevado de sufrir episodios cardiovasculares^{31,32}. En un principio se utilizó como parámetro para medir la adiposidad abdominal la relación entre los perímetros de la cintura y la cadera. Estudios más recientes han demostrado que el incremento del perímetro de la cintura, por sí solo, se relaciona con un incremento en la incidencia de episodios cardiovasculares, niveles aumentados de glucemia basal, resistencia al efecto periférico de la insulina así como al aumento de los depósitos de grasa abdominal determinado por las modernas técnicas de tomografía computerizada³³.

Las tradicionales determinaciones de la adiposidad, como las relativas al peso corporal de las compañías de seguros, son importantes determinantes de una amplia gama de factores de riesgo cardiovascular especialmente HTA, diabetes mellitus y dislipemia^{34,35}. El Índice de Masa Corporal (IMC) que se obtiene dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la altura expresado en metros, ha llegado a ser la determinación comúnmente utilizada para determinar la adiposidad total, que se conside-

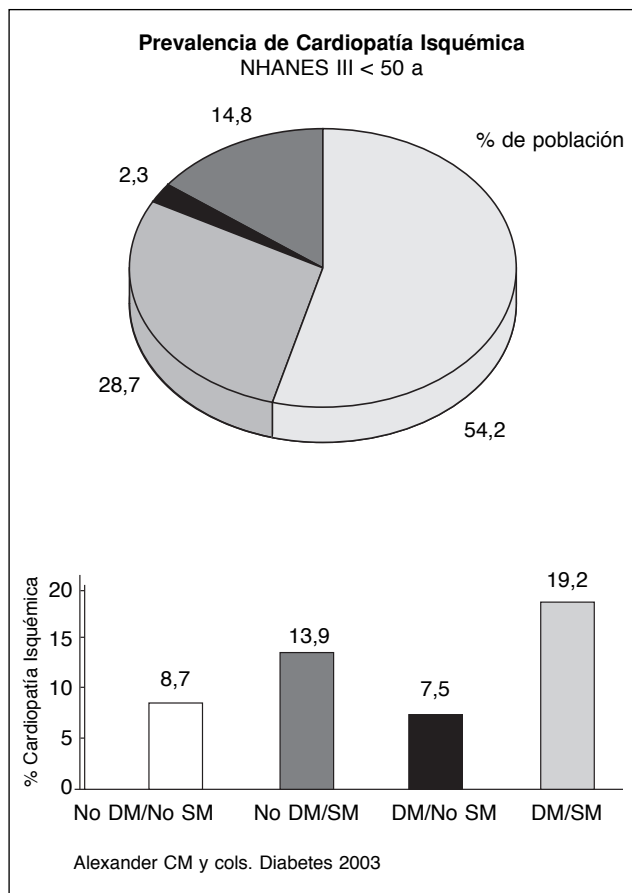


Figura 8.—Prevalencia de Cardiopatía Isquémica a partir de 50 años en los encuestados del NHANES III y su relación con la coincidencia de Síndrome Metabólico y/o DM 2.

ra juega un papel secundario detrás de la adiposidad abdominal, en el desarrollo de alteraciones metabólicas de riesgo. Sin embargo, los investigadores que han estudiado los efectos tanto de la obesidad total (IMC) como de la obesidad abdominal (relación de los perímetros de la cintura y de la cadera) en la evolución clínica de estos pacientes, han encontrado que ambas determinaciones se relacionan directamente con el riesgo de enfermedad cardíaca y el desarrollo de DM^{33, 34, 36}.

El tejido adiposo, fuente principal de Ácidos Grasos Libres (AGL), es, además, un importante órgano secretor³⁷ que pone en circulación un significativo número de sustancias bioactivas (adipocinas) como la Leptina, la Adiponectina, y la más recientemente identificada la Resistina, además de mediadores inflamatorios como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α), y promotores de trombosis, como el Inhibidor Principal del Activador del Plasminógeno (PAI-1) (fig. 6).

Merece la pena repasar someramente los efectos de estas sustancias hasta donde se conoce en la actualidad.

La Resistina puede considerarse como uno de los nexos de unión principales entre el SM y el proceso arterioesclerótico por su capacidad de promover y activar elementos claves del proceso arterioesclerótico. Así consigue la activación de células endoteliales mediante la liberación de Entotelina (ET-1), y PAI-1. Sobreregula las moléculas de adhesión vasculo-celular (VCAM-1) y la MCP-1 (proteína de atracción de los monocitos) y a su vez subregula el factor de necrosis tumoral asociado al factor 3 (TRAF3) un inhibidor del CD40 por lo que induce Resistencia a la Insulina.

La Leptina, que a su vez también promueve liberación de ET-1, procede principalmente del tejido graso, actúa en los receptores específicos del hipotálamo para deprimir el apetito e incrementar el gasto energético. En condiciones fisiológicas la Leptina secretada está directamente relacionada con la masa de tejido adiposo. Un defecto de Leptina o bien una resistencia de su efecto a nivel de su receptor produce hiperfagia y disminución del gasto energético lo que conlleva a la obesidad. Además de en el hipotálamo, se han localizado receptores de leptina en el corazón, pulmón, hígado, páncreas y riñón. De ahí la posible influencia de la misma en la estructura y función del corazón.

En la práctica clínica la situación más frecuente es la de insensibilidad del receptor de la Leptina dando lugar a un exceso de niveles circulantes, predictor de morbi-mortalidad cardiovascular³⁸. Es la denominada resistencia a la leptina. A mayor grado de disfunción del receptor mayores niveles de Leptina circulante. Estos niveles se relacionan con el espesor de la pared miocárdica independientemente de la masa corporal y la tensión arterial³⁹ la leptina interfiere en la utilización de la glucosa a nivel del músculo esquelético predisponiendo al estado de resistencia a la insulina.

La leptina influye sobre la función cardiovascular a través del Sistema Nervioso Central (SNC). Sobre la Tensión Arterial, tiene un efecto equilibrado pues por una parte tiende a aumentarla a través del incremento de la actividad simpática y por otro a disminuirla por la liberación de Óxido Nítrico (NO) local. Sin embargo en presencia de disfunción endotelial la compensación por la vía de la liberación de NO es más pobre, predominando el incremento tensional por vía simpática. Los altos niveles de Leptina encontrados en el plasma de los hipertensos son secundarios al aumento de su secreción por el tejido adiposo.

No está bien determinado si la Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI) del obeso es consecuencia de la sobrecarga hemodinámica o de la activación de

mecanismos neurohormonales. Barouch y cols.⁴⁰ comprobaron en ratones con déficit de Leptina primaria o con disfunción de su receptor que el desarrollo de obesidad progresiva conllevaba HVI que revertía con la administración de leptina exógena. Esta evolución no podía ser explicada exclusivamente con la pérdida de peso pues no se produjo en los animales sometidos a dieta. Los autores concluyen que la leptina tiene un efecto antihipertrófico en el corazón bien directamente o bien a través de vías neurohumorales mediadas por la leptina. Esto se contradice con el hecho de que en la clínica humana la presencia de HVI se acompaña de niveles elevados de leptina. Pero en los humanos la situación es algo diferente. La leptina es una hormona diseñada para la protección y supervivencia en tiempos de hambre prolongada. La reducción de la ingesta, y la consecuente pérdida del tejido adiposo, conlleva menor secreción de Leptina y menor ocupación de los receptores hipotalámicos, incrementándose el apetito y ahorrando gasto energético. En esta situación se produce una redistribución de la masa muscular con atrofia del músculo esquelético periférico preservándose la proporción muscular de los órganos vitales como el corazón. En etapas de exceso nutricional, como ocurre actualmente en nuestro medio, se disparan mecanismos adaptativos de protección frente al exceso de Leptina mediante la depre-

sión de la sensibilidad del receptor hipotalámico (resistencia a la leptina) con niveles plasmáticos elevados de la misma.

Los niveles de adiponectinemia están inversamente relacionados con la Resistencia a la Insulina, son más bajos en hipertensos que en normotensos, y en hipertensos resistentes a insulina que a los sensibles.

Los ácidos grasos libres (AGL), principal constituyente de la grasa son la principal fuente de energía para el corazón y el músculo esquelético en circunstancias normales. En determinadas situaciones, como el ejercicio o la exposición al frío, la única fuente energética. Estos condicionantes metabólicos exigen un control preciso de la liberación de estos AGL para que sea adaptada a cada situación particular. Pero la relativamente rápida regulación neuroautónoma de la lipólisis ha recibido menos atención que la más lenta regulación endocrinológica.

La grasa intraabdominal, como la grasa subcutánea, están inervados por el sistema nervioso parasimpático, a través de vías nerviosas que se originan en diferentes puntos del sistema nervioso central, y presumiblemente con diferentes grados de estimulación. El aumento del tono parasimpático como el que ocurre durante el sueño, aumenta la sensibilidad a la insulina y promueve la síntesis y depósito graso, mientras que la reducción de tono parasimpático,

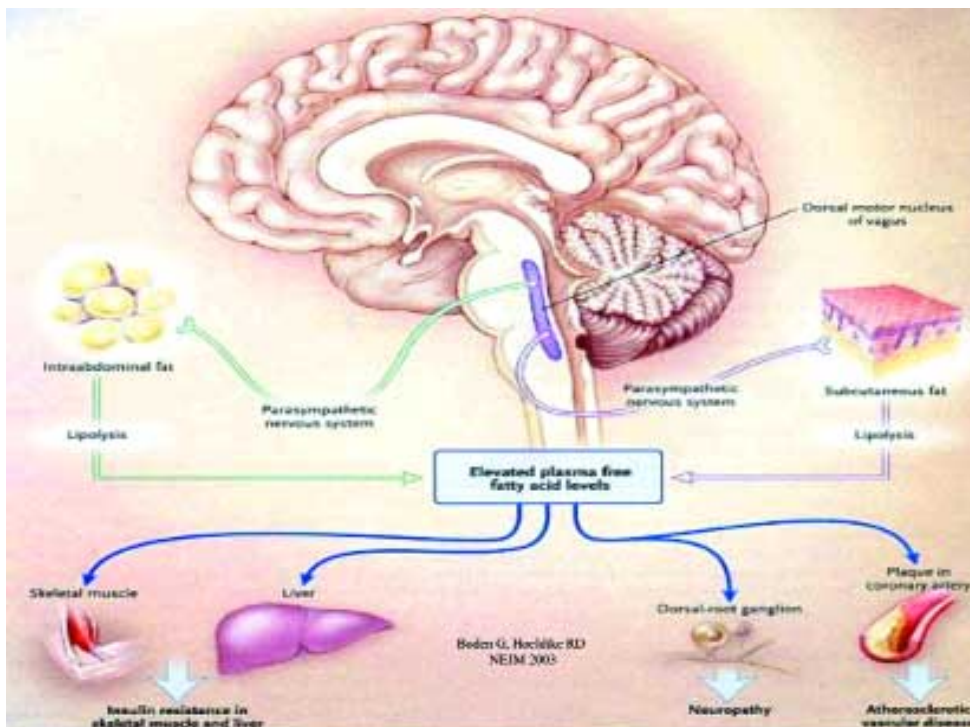


Figura 9.—El tono parasimpático juega importante papel en la lipogénesis y lipólisis y por tanto en la liberación de Ácido Grasos Libres que promueven inflamación y sus consecuencias (ver texto).

como en el caso de obesos y DM 2, aumenta la resistencia a la insulina en el músculo esquelético y en el hígado y promueve la lipólisis con liberación de AGL. Estos AGL aumentados en plasma estimulan las vías proinflamatorias y aterogénicas favoreciendo el desarrollo de arterioesclerosis, enfermedad vascular y neuropatía⁴¹ (fig. 9).

Los adipocitos son también capaces de elaborar todas las componentes del Sistema Renina Angiotensina (SRA) y como en ellos puede expresarse receptores de la Angiotensina II (A II) son a la vez células diana de los efectos de la A II elaborada localmente. La A II local es un factor trófico de primer orden en el tejido adiposo. El angiotensinógeno local puede alcanzar el torrente circulatorio y contribuir al incremento de la A II circulante y con ello las cifras tensionales.

Perfil lipídico característico

La dislipemia es uno de los aspectos fundamentales del SM y se caracteriza por elevación de la tasa de Triglicéridos (TG) así como niveles bajos de HDL Colesterol (HDL-C)^{42,43}. Sin embargo los niveles plasmáticos de LDL Colesterol (LDL-C), pueden ser normales, aunque un hallazgo frecuente es que

las partículas LDL suelen ser más pequeñas y más densas, alteraciones que se relacionan claramente con un mayor riesgo cardiovascular.

La etiopatogenia de este perfil lipídico no está clara. La reducción de los receptores de insulina hace que los adipocitos abdominales sean más sensibles a las hormonas lipolíticas, dando lugar a un aumento de la liberación de Ácidos Grasos Libres (AGL) en la circulación sistémica y portal. De ahí que la obesidad troncular sea un marcador de cardiopatía isquémica. El mayor aporte al hígado de AGL, como de glucosa, conlleva mayor síntesis hepática de VLDL y de Triglicéridos (TG) (fig. 10). A la vez la resistencia a la insulina conlleva una disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa, LPL, extrahepática. La LPL se sintetiza por el tejido graso y el músculo esquelético y desde sus células de origen se transporta y deposita en el endotelio capilar. La insulina, junto a la heparina y la ApoC II, son imprescindibles para la activación de la LPL. La LPL extrahepática cataboliza los quilomicrones y las VLDL siendo por tanto responsable del rápido aclaramiento de los TG del plasma. Se trata de una enzima insulín dependiente por lo que en situaciones de resistencia a la insulina disminuye el catabolismo de los quilomicrones y de las VLDL estando a la vez aumentada su síntesis hepática por mayor aporte de glucosa y AGL al hígado. La insulina tam-

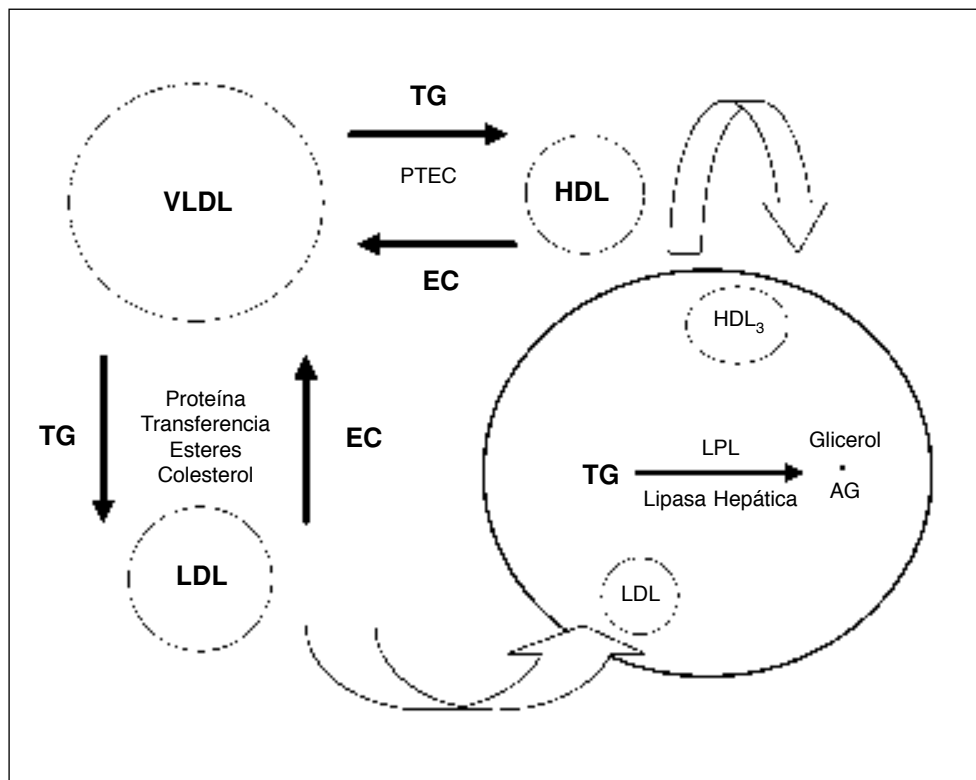


Figura 10.—Intercambio de partículas lipídicas en plasma. Claves: Cuando existe un incremento de partículas ricas en Triglicéridos (TG) se intercambian por esterésteres de colesterol (EC) a través de la proteína transportadora de esterésteres de colesterol (PTEC). Los TG, pero no los EC, son sustrato de la acción de la Lipoproteinlipasa (LPL) y de la lipasa hepática (LH). Se forman partículas más pequeñas y densas LDL y también HDL₃ con efectos aterogénicos contrapuestos (ver texto).

bién actúa a través de la lipasa hepática cuyo déficit interfiere en el aclaramiento plasmático de las partículas remanentes de metabolismos anteriores (quilomicrones, los TG de las moléculas de VLDL, IDL) para dar lugar a LDL así como en el aclaramiento de la HDL2 ricas en Apo E. Por el contrario, la Lipasa Endotelial acelera el catabolismo del HDL C.

En consecuencia en situaciones de resistencia a la insulina aumentan los niveles plasmáticos de AGL, TG y LDL a la vez que disminuyen los de HDL. La resistencia a la insulina se relaciona más estrechamente que el hiperinsulinismo con los niveles altos de TG y bajos de HDL.

La disminución de la actividad de la médula adrenal así como la hiperinsulinemia pueden participar en la alteración lipídica asociada a la resistencia a la insulina. En el Normative Aging Study en Boston⁴⁴ se ha comprobado que no solamente la concentración de insulina plasmática tras la sobrecarga de glucosa sino la excreción urinaria de epinefrina de 24 horas, un marcador de la actividad de la médula adrenal, se correlacionaban estrechamente con las concentraciones plasmáticas de HDL-C y TG.

En resumen la resistencia al efecto periférico de la insulina se traduce en las siguientes anomalías del metabolismo lipídico⁴³:

- a) Aumento de los niveles plasmáticos de AGL.
- b) Aumento de la síntesis hepática de TG ligados a las VLDL.

- c) Disminución de la LPL muscular, con lo que se reduce el aclaramiento plasmático de las VLDL y aumentan los niveles de TG.
- d) Incremento de la actividad de la lipasa hepática.
- e) Aumento de la síntesis de las LDL.
- f) Disminución de la formación de HDL.

El polimorfismo del gen de la LPL Pvu II se asocia con la severidad de las lesiones coronarias en diabéticos tipo II con cardiopatía isquémica⁴⁵.

Cuando existe un aumento de partículas ricas en TG se intercambian por esteres de colesterol (EC) a través de la Proteína de Transferencia de los Esteres de Colesterol (PTEC). Los TG, pero no los EC, son sustrato de la acción de la lipoprotein lipasa (LPL) y de la lipasa hepática. Se forman partículas más pequeñas y densas de LDL y también HDL3 con efectos aterogénicos contrapuestos (fig. 10).

Probablemente el origen de la hipertrigliceridemia en el SM sea multifactorial y no exclusivamente secundaria al incremento de flujo de AGL al hígado. Los niveles de HDL C están a menudo también bajos en pacientes con SM incluso con tasa de TG normales, lo que sugiere otros mecanismos que expliquen la reducción del HDL-C. Una posibilidad es que los pacientes, incluso con tasa basal de TG normales, sufran intolerancia a la dieta grasa. Esa respuesta postprandial anormal incrementa la PTEC

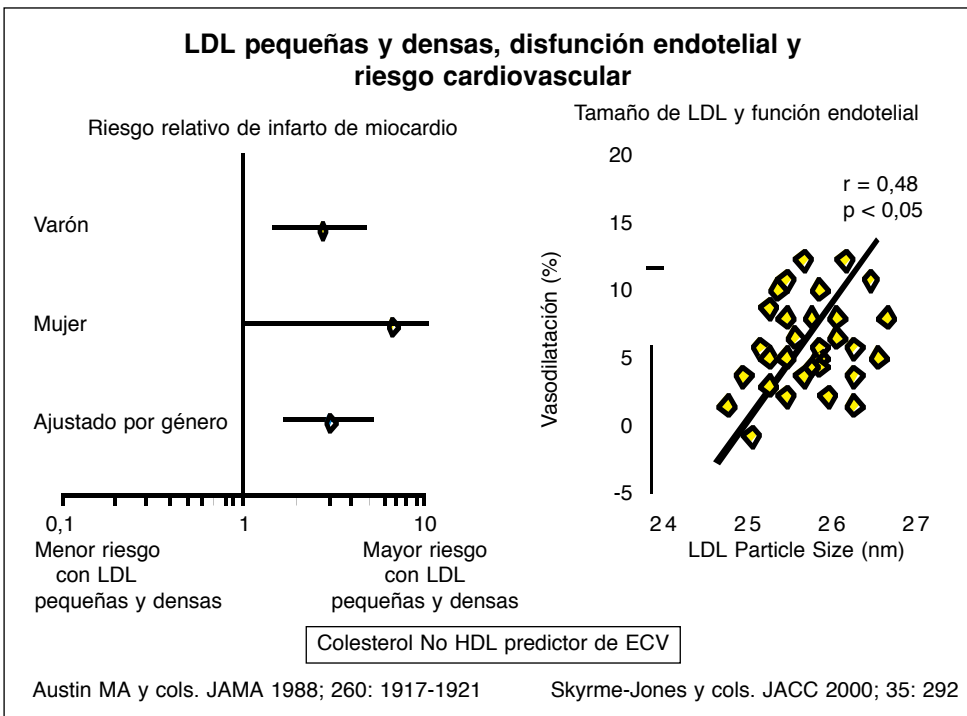


Figura 11.—La mayor proporción de partículas LDL pequeñas y densas se relacionan con mayor grado de disfunción endotelial y mayor riesgo cardiovascular.



mediada por los picos lipídicos postprandiales. El aumento del flujo de lípidos al hígado en ese momento, reduce la síntesis de Apolipoproteína A1 (Apo A1).

Es adecuado considerar conjuntamente los efectos de la hipertrigliceridemia y los niveles reducidos de HDL colesterol como componentes del SM. En estudios observacionales se ha comprobado que cada uno de estos factores están relacionados con un mayor riesgo de enfermedad coronaria^{46,47} y algunos ensayos clínicos se han llevado a cabo para comprobar el beneficio pronóstico de la intervención sobre los mismos⁴⁸. Personas con hipertrigliceridemia, aún sin criterios diagnósticos de SM, suelen mostrar niveles bajos de HDL colesterol y partículas LDL más pequeñas y densas (fig. 11). Un conjunto de factores genéticos y medioambientales han sido relacionados con los niveles de TG y de HDL colesterol en ciertas poblaciones. Así los fumadores, los pacientes obesos, sedentarios y los que permanecen bajo tratamiento de andrógenos o ciertos progestágenos, suelen presentar niveles bajos de HDL Colesterol^{49,50}. Por otra parte, variantes genéticas de la lipoproteinlipasa (LPL), de la lipasa hepática (LH), de la proteína de transferencia de los ésteres de colesterol (PTEC) o bien de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas alfa (PPAR α) se han relacionado con los niveles de HDL Colesterol y de TG⁵¹⁻⁵⁵ contribuyendo al desarrollo de SM. Una variedad de condiciones metabólicas puede contribuir al perfil lipídico característico del SM. Así por ejemplo el hipotiroidismo primario, el uso de inhibidores de proteasa en pacientes HIV positivos, exceso de glucocorticoides endógenos o exógenos, *acantosis nigricans* o el síndrome del ovario poliquístico^{1,15}. Para establecer el diagnóstico debe hacerse la determinación plasmática en un estado de normalidad en la situación habitual del paciente. Así por ejemplo las determinaciones realizadas después de un episodio gripal, diarrea intensa o enfermedad sistémica que se acompañe de importante pérdida de peso pueden mostrar niveles de lipoproteínas reducidos en relación con su nivel basal. Por otra parte, hay que tener en cuenta, que incluso en situación de normalidad y estabilidad del paciente, los niveles de HDL colesterol apenas se modifican con el ayuno pero los niveles de TG se elevan considerablemente después de la ingesta y pueden permanecer por encima de su situación basal hasta doce horas más tarde de una comida copiosa o grasa. Es por ello que la determinación debe hacerse al menos con doce horas de diferencia de la cena, sobre todo si fue copiosa o con exceso de grasa y/o alcohol.

La trascendencia de este específico perfil lipídico sobre el riesgo cardiovascular se corrobora con los resultados de los ensayos clínicos de intervención sobre los mismos. De acuerdo con las recomenda-

ciones del Adult Treatment Program III (ATP III) del National Cholesterol Education Program, el objetivo terapéutico principal de las anomalías lipídicas del SM es el LDL colesterol. Las tasas de LDL colesterol a conseguir deben ser fijadas en relación con el riesgo global o absoluto de cada paciente. Muchos de estos pacientes son de alto riesgo bien por sufrir una enfermedad cardiovascular ya establecida, o DM tipo 2 o bien por tener un riesgo de sufrir enfermedad coronaria en los siguientes diez años superior al 20% de acuerdo con las tablas de Framingham. En estos pacientes se debe conseguir un LDL inferior a 100 mg/dL. La mayoría del resto de los pacientes con SM siguen teniendo un riesgo bastante elevado y su LDL debe mantenerse por debajo de 130 mg/dL.

Si para conseguir estos objetivos terapéuticos se precisan fármacos, las estatinas representan la primera línea terapéutica. Sin embargo en muchos pacientes estos agentes por sí solos no consiguen corregir las anomalías de los TG y mucho menos normalizar las tasas de HDL colesterol. En ese caso, sobre todo en pacientes de alto riesgo puede considerarse la posibilidad de añadir un segundo agente como el ácido nicotínico o un fibrato. Desgraciadamente la asociación de estatina y fibrato acarrea un riesgo elevado de miopatía. En el caso de que sea necesaria la combinación conviene evitar las dosis elevadas de estatinas.

Muchos ensayos clínicos han demostrado el beneficio derivado de la reducción de los niveles de LDL con estatinas sobre todo en prevención secundaria post-infarto de miocardio. Beneficio que puede hacerse extensivo a pacientes con SM y DM 2 como demuestran los resultados del Heart Protection Study. Efectivamente 5.963 pacientes incluidos en el Heart Protection Study eran diabéticos y al cabo de cinco años, los asignados a 40 mg de simvastatina tuvieron una incidencia de primer episodio cardiovascular grave un 22% más baja ($p < 0,0001$). Lo más interesante de estos datos es que 2.912 de esos diabéticos, no tenían ningún criterio clínico diagnóstico de oclusión arterial en ningún territorio, al inicio del estudio y el beneficio de la estatina fue incluso mayor, con una reducción del 33% en la incidencia de primer episodio cardiovascular grave. De la misma forma, 2.426 de todos los diabéticos incluidos presentaban al inicio del estudio cifras de LDL inferiores a 116 mg/dL, y en este subgrupo la reducción de un primer episodio cardiovascular grave fue del 27%⁵⁶ (fig. 12).

Pero también se han desarrollado ensayos que han demostrado beneficio en la prevención del riesgo de sufrir un episodio cardioisquémico independientemente de la terapia con estatinas o por la reducción de los niveles de LDL. Así en el Coronary Drug Project el tratamiento con ácido nicotínico se

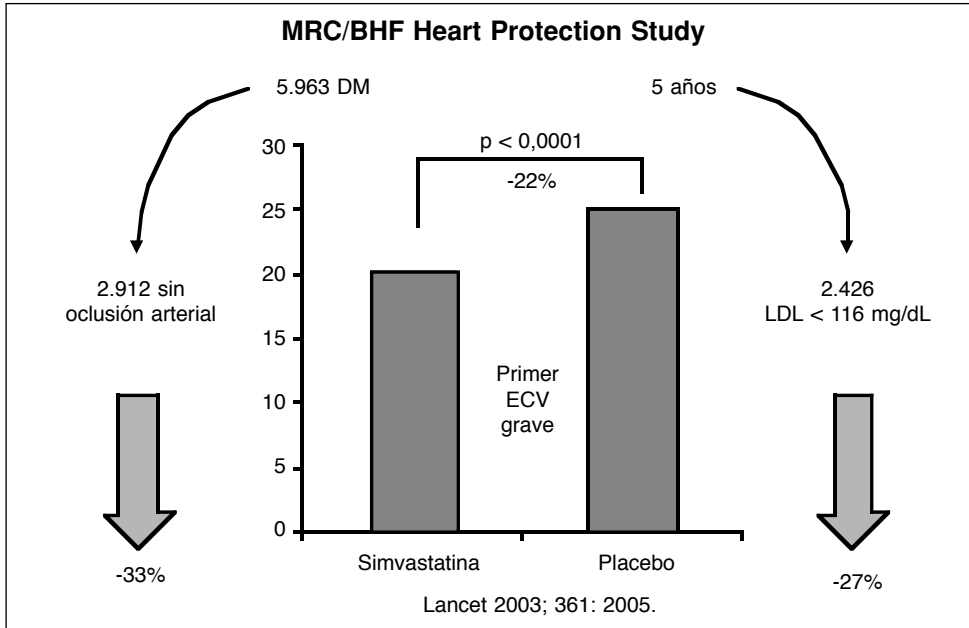


Figura 12.—Heart Protection Study. 5.963 pacientes incluidos en el Heart Protection Study eran diabéticos y al cabo de cinco años los asignados a 40 mg de simvastatina tuvieron una incidencia de primer episodio cardiovascular grave un 22% más baja ($p < 0.0001$). Lo más interesante de estos datos es que 2.912 de esos diabéticos, no tenían ningún criterio clínico diagnóstico de oclusión arterial en ningún territorio, al inicio del estudio y el beneficio de la estatina fue incluso mayor, con una reducción del 33% en la incidencia de primer episodio cardiovascular grave. De la misma forma, 2.426 de todos los diabéticos incluidos presentaban al inicio del estudio cifras de LDL inferiores a 116 mg/dL, y en este subgrupo la reducción de un primer episodio cardiovascular grave fue del 27%.

asoció a un menor riesgo de muerte por cardiopatía isquémica a largo plazo. Más recientemente en el el Veterans Administration HDL Intervention Trial (VA-HIT) el tratamiento a base de gemfibrocilo en militares con enfermedad coronaria conocida, redujo la tasa de TG en un 31% y elevó el HDL colesterol en un 6% aunque sin cambios en la tasa de LDL colesterol, pese a lo cual se consiguió una reducción del 25% en la incidencia de episodios coronarios al final del seguimiento⁵⁷. Estos resultados se han corroborado en un pequeño estudio, el HDL Atherosclerosis Trial (HATS) en el que se utilizaron terapias combinadas con niacina y colestipol o bien niacina y simvastatina, para reducir el riesgo de progresión del proceso arterioesclerótico y disminuir el número de episodios clínicos⁵⁸.

Alteraciones de la glucemia

La edad, el sobrepeso, sedentarismo y la predisposición genética así como otros factores promueven la resistencia al efecto periférico de la insulina. El método de referencia para determinar esta situación es un estudio de clamp insulínico^{59,60}. Otros métodos más fáciles exigen extracciones repetidas de muestras de sangre como el test de tolerancia endovenosa de glucosa, insulinemia en ayunas, niveles de insulina postprandiales o test de tolerancia a la sobrecarga oral de glucosa. La determinación de insulinemia y del estado de resistencia a la insulina no suele realizarse en la práctica clínica. Sin embar-

go varios estudios han demostrado que la hiperinsulinemia tanto en ayunas como los picos postprandiales en no diabéticos se relaciona con riesgo cardiovascular aumentado y mayor incidencia de desarrollo de DM⁶¹⁻⁶⁵. Algunos autores se plantean la conveniencia de incorporar la determinación de la Resistencia o Sensibilidad Insulínica a la práctica clínica diaria. Muchos investigadores creen que la Resistencia a la Insulina es el mecanismo fisiopatológico subyacente en los coincidentes factores de riesgo cardiovascular del SM. De hecho el grado de RI predice el desarrollo del proceso arterioesclerótico y la incidencia de episodios cardiovasculares en el SM de forma más precisa que otros factores de riesgo incluso que la Glucosa basal o el perfil lipídico⁶⁶ (figs. 13-16).

Las actuales Guidelines de la NCEP ATP III utilizan la glucemia basal alterada, superior a 110 mg/dL, como uno de los criterios para identificar a los pacientes con SM. Sin embargo muchos pacientes con glucemias basales normales tienen resistencia a la insulina¹⁵. La aplicación de los criterios diagnósticos del SM del ATP III en los pacientes del third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) demostró que el criterio de glucemia basal anormal estaba presente sólo en el 10% de los pacientes con SM. Tiene por tanto escasa utilidad como criterio diagnóstico en relación con la determinación del grado de RI.

Para medir la sensibilidad al efecto periférico de la insulina se han utilizado varios métodos. El considerado como gold standard es el clamp hiperinsuliné-

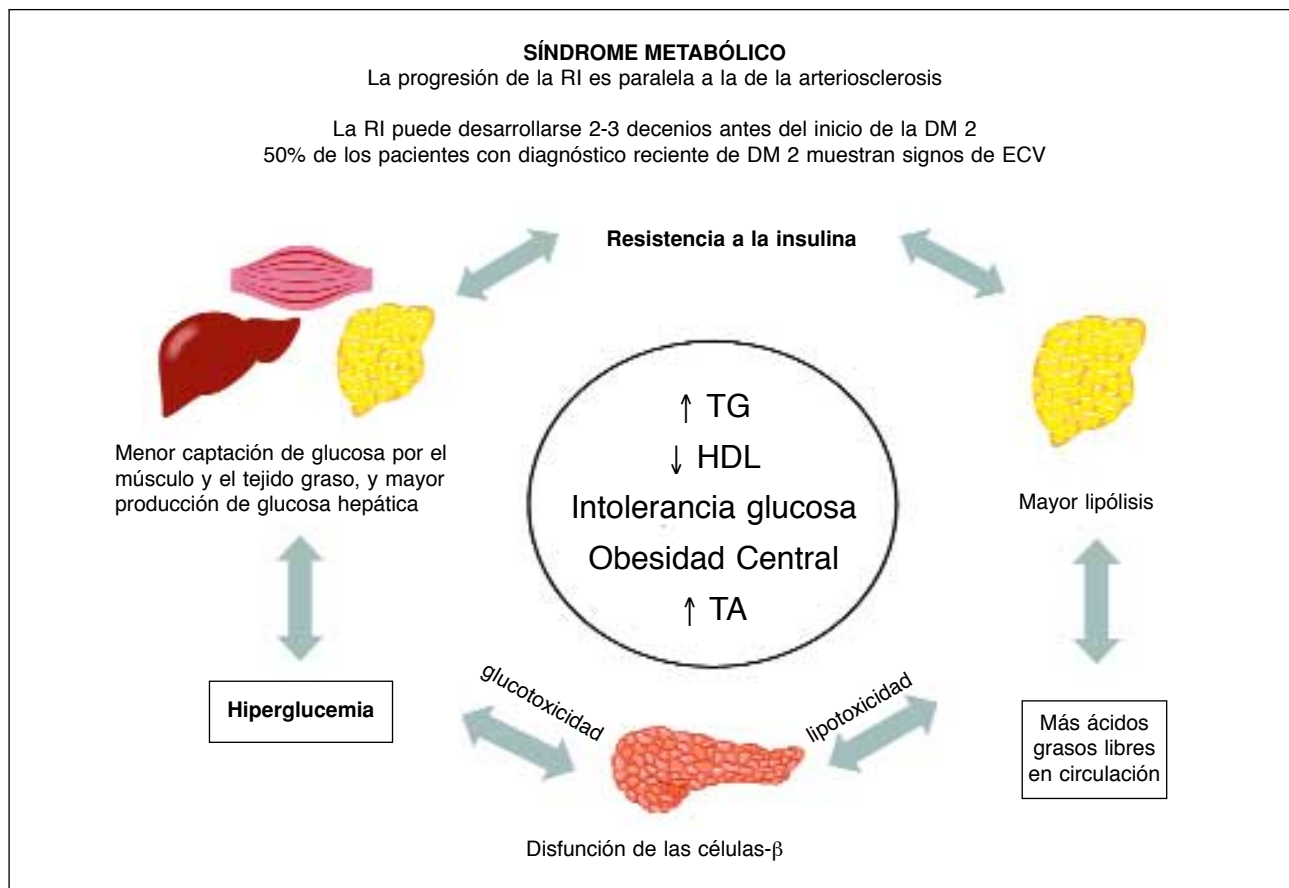


Figura 13.—Las consecuencias de la resistencia a la insulina al nivel tisular incluyen una menor utilización de la glucosa dependiente de la insulina en el hígado, el tejido graso y los músculos. Esto, combinado con una producción excesiva de glucosa por parte del hígado conduce a hiperglucemia. Además, la degradación excesiva de los triglicéridos en el tejido graso se traduce en una mayor circulación de ácidos grasos libres. Esto es especialmente importante puesto que los ácidos grasos libres compiten con la glucosa durante el metabolismo, y también porque cada vez hay más indicios de que los niveles elevados de ácidos grasos libres son tóxicos para el páncreas. La resistencia a la insulina precede en varios años a la DM 2 franca. Su desarrollo es paralelo al de la arterioesclerosis. (DeFronzo RA, Bonadonna RC & Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. Diabetes Care 1992; 15: 318–368.)

mico, pero exige una infusión prolongada de insulina y determinaciones sanguíneas repetidas. También los métodos basados en la tolerancia a la sobrecarga de glucosa exigen determinaciones sanguíneas repetidas. Sin embargo se han desarrollado métodos, como el Homeostasis Model Assessment (HOMA) y el Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) que con una simple determinación de insulina y glucosa basales permiten deducir la sensibilidad a la insulina. Los resultados de la aplicación de estas fórmulas consiguen unos parámetros que se relacionan directamente con las determinaciones del clamp hiperinsulinémico⁶⁷ y con el desarrollo de enfermedad cardiovascular y DM 2^{66,67}. Puede ser el momento de valorar la conveniencia de incorporar estas determinaciones a la hora de diagnosticar la presencia de

SM y del riesgo para la aparición de complicaciones cardiovasculares.

Una modificación en los hábitos de vida y algunos fármacos pueden reducir ese riesgo y la evolución a DM 2. En esa línea se han publicado recientemente los resultados de dos estudios. Tuomilehto y cols.⁶⁵ estudiaron a pacientes con glucemia en ayunas anormal a los que se propuso reducir la grasa de la dieta, incrementando la ingesta de fibra y un programa de actividad física. Al cabo de un año los pacientes habían perdido peso, un promedio de 4,2 kg (0,8 kg en el grupo control) así como las cifras tensionales, reducción de 5 mm de Hg en presión sistólica (3 mm de Hg en controles) con un incremento de 2 mg/dL en la tasa de HDL C (1 mg/dL en controles) así como una reducción de 18 mg/dL en la ta-

Resistencia a la insulina, disfunción endotelial y riesgo cardiovascular

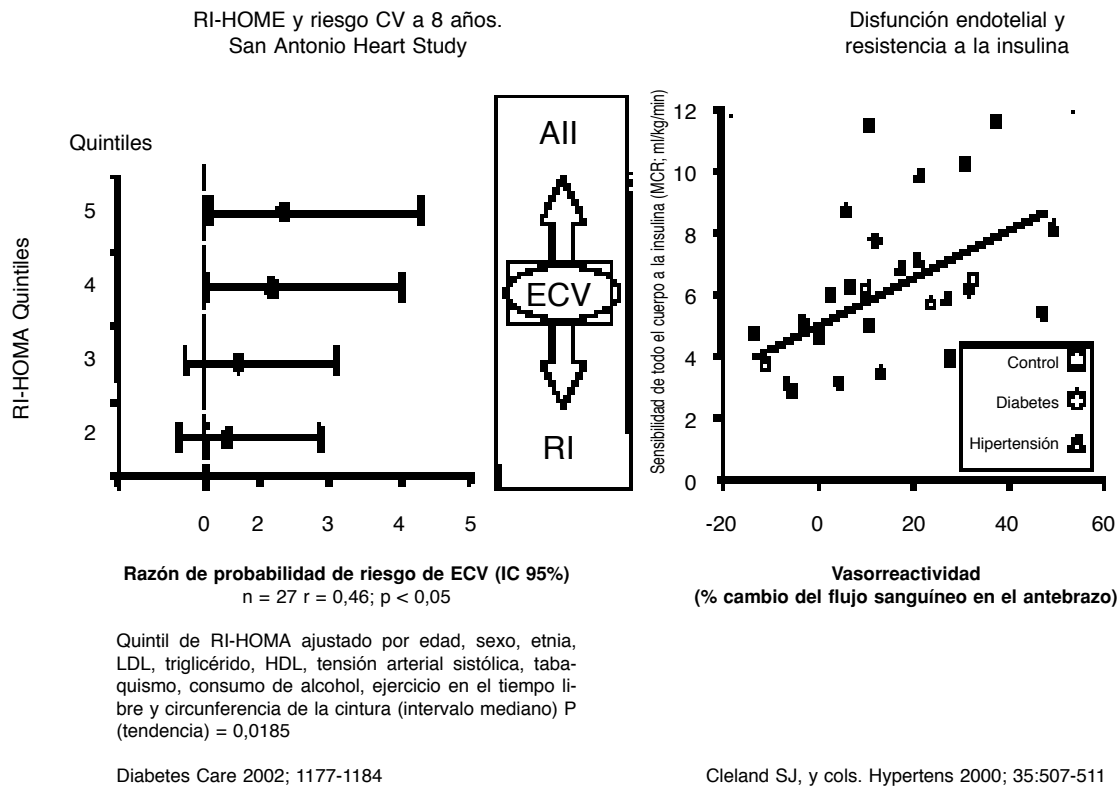


Figura 14.—El grado de Resistencia a la Insulina se relaciona con la disfunción endotelial y con el riesgo cardiovascular. San Antonio Heart Study, un estudio de diabetes y enfermedad cardiovascular con base poblacional realizado con estadounidenses de origen mejicano y blancos no hispanos, investigó la relación entre la evaluación de la resistencia a la insulina mediante el modelo de la homeostasia (RI-HOMA) y el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) durante 8 años de seguimiento en más de 2.500 personas. Existe una relación significativa e independiente entre la resistencia a la insulina y el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Hanley AJ, y cols.: Diabetes Care 2002; 25: 1177-1184.

sa de TG (1 mg/dL en controles). Al cabo de cuatro años el 11% de los pacientes evolucionó a DM 2 (23% en controles) lo que supone una reducción del riesgo de evolución a DM 2 del 58%. En EE.UU. se llevó a cabo otro estudio que incluyó a pacientes con glucemias elevadas tanto basales como tras sobrecarga. Los pacientes podían ser asignados a tres brazos de intervención: cambios del estilo de vida; metformina y troglitazona. El brazo de troglitazona fue suspendido por toxicidad hepática. Los cambios en el estilo de vida se asociaron a una reducción en la progresión a DM 2 de un 58% en relación con los controles mientras que el tratamiento a base de metformina redujo esa progresión en un 31% siempre en relación con los controles⁵⁷.

Presión arterial elevada

La obesidad y la ganancia de peso en sujetos de edad media se correlacionan directamente con los niveles de tensión arterial y por tanto con la prevalencia e incidencia de hipertensión^{68,69}. De hecho la reducción de peso es la primera opción terapéutica para reducir la tensión arterial en obesos hipertensos, y ello se asocia a largo plazo con menor incidencia de DM 2. Una explicación posible a esta relación es que los adipocitos son capaces de elaborar todas los componentes del Sistema Renina Angiotensina (SRA) y como en ellos puede expresarse receptores de la A II son a la vez células diana de los efectos de la A II elaborada local-

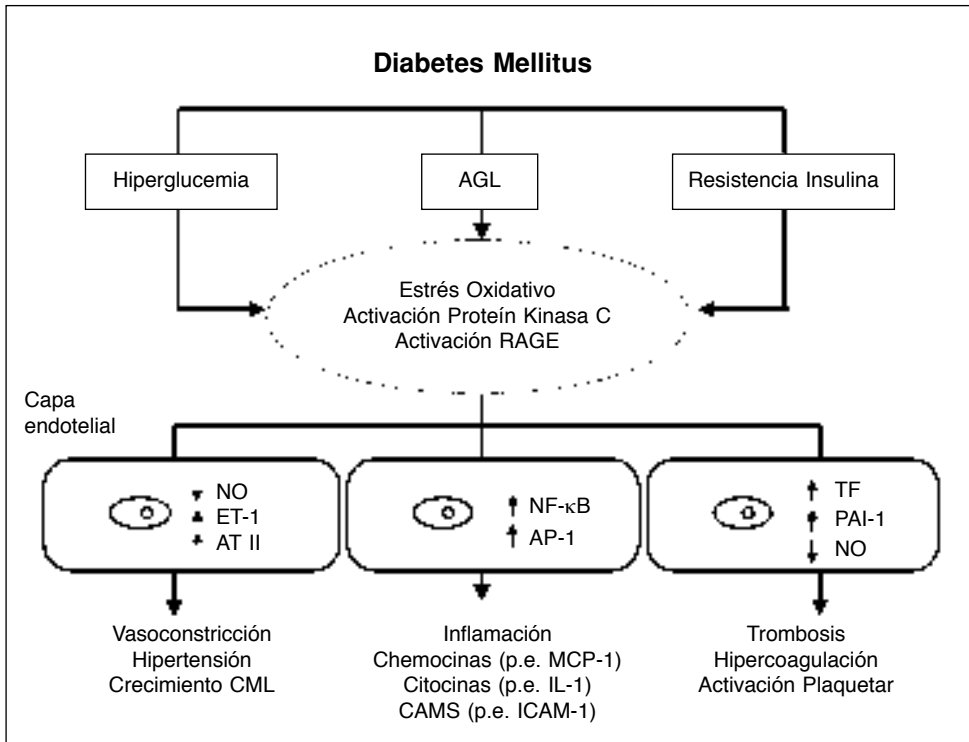


Figura 15.—La progresión desde la DM 2 al proceso arteriosclerótico se produce por la inflamación, vasoconstricción y trombosis a través del estrés oxidativo, activación de la PKC y de los Receptores de los Productos de Glicación Avanzada (RAGE).

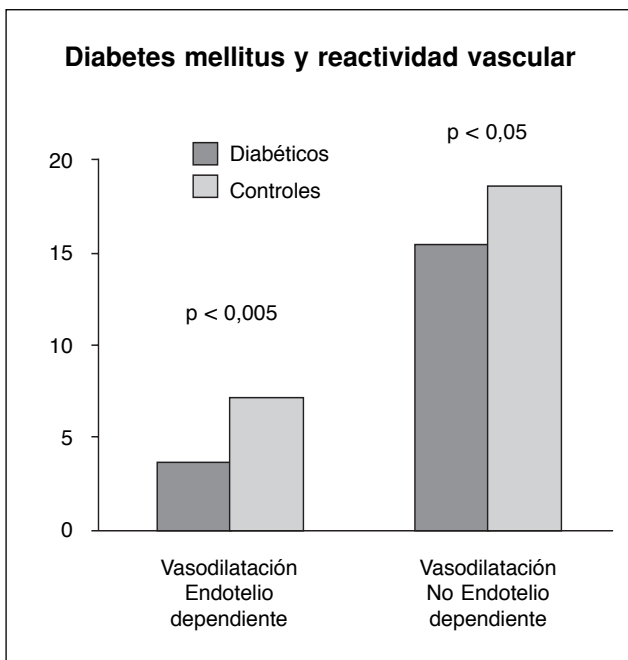


Figura 16.—La vasoreactividad de los pacientes diabéticos está alterada en relación con los no diabéticos tanto la no endotelio dependiente y sobre todo la endotelio dependiente.

mente. La A II local es un factor trófico de primer orden en el tejido adiposo. El angiotensinógeno local puede alcanzar el torrente circulatorio y contribuir al incremento de la A II circulante y con ello las cifras tensionales. También la sobreexpresión de enzimas del grupo 11 beta hidroxí contribuyen a mayor formación de cortisol y aumento de la tensión arterial.

Resistencia a la insulina e hipertensión

Aunque hay datos muy sugestivos acerca del papel trascendente de la Resistencia a la Insulina en la etiología y/o desarrollo clínico de la enfermedad hipertensiva^{70,71} también es posible que la asociación entre la HTA y las alteraciones metabólicas⁷² pueda ser accidental y en este caso tanto la HTA como las resistencia a la insulina representarían dos consecuencias independientes de otra alteración previa. Otra posibilidad es que la HTA sea la causa de la Resistencia a la Insulina aunque en varias formas de hipertensión secundaria no se ha encontrado disminuida la sensibilidad periférica a la acción de la insulina. Finalmente la resistencia a la insulina podría ser simplemente un marcador de mayor susceptibilidad para la HTA en un subgrupo

de pacientes caracterizados por predisposición genética específica.

Se define como resistencia a la insulina es un estado de reducción de la sensibilidad a la acción de la insulina de sus principales células diana: hígado, músculo esquelético y adipocitos. El efecto fisiológico de la insulina está por tanto disminuido, lo que se traduce en una peor utilización de la glucosa, que trata de compensarse con un aumento de la síntesis de la misma (hiperinsulinismo).

Brands ha comprobado que la infusión mantenida de insulina en ratas produce un aumento de las cifras tensionales⁷³. Por otro lado las cifras tensionales descienden cuando se disminuye la dosis de insulina en diabéticos obesos hipertensos y aumenta cuando se pasa del tratamiento con hipoglucemiantes orales al tratamiento a base de insulina⁷⁴.

En la HTA humana establecida se ha descrito una marcada disminución en la sensibilidad a la insulina así como un estado de hiperinsulinemia tanto en ayunas como tras sobrecarga oral o intravenosa de glucosa⁶. La disponibilidad periférica de glucosa mediada por la insulina está disminuida incluso en hipertensos delgados. También se ha descrito un descenso en la sensibilidad a la insulina en los normotensos con padres hipertensos⁷⁵ y los hijos de padres con intolerancia a la glucosa suelen presentar niveles superiores de tensión arterial sistólica y diastólica, triglicéridos e insulinemia⁷⁶, lo que sugiere una predisposición genética para el desorden metabólico que acompaña la HTA. Existiendo además una correlación entre el grado de resistencia a la insulina y las manifestaciones metabólicas. Así el estudio San Antonio demostró una mayor prevalencia de obesidad troncular, intolerancia a la glucosa, HTA e hipertrigliceridemia en los individuos con mayores niveles de insulina basal⁷⁷ y más recientemente Solymoss⁷⁸ ha comprobado en 797 hombres y 322 mujeres que a mayor concentración de insulina plasmática en ayunas mayor coincidencia de anomalías metabólicas y mayor grado de ateromatosis coronaria.

Solamente el 10% de los normotensos presentan concentraciones de insulina plasmática superior a 80 mU por mililitro tras una sobrecarga oral de 75 g de glucosa frente al 45% de los pacientes hipertensos⁷⁹.

Ferrannini en 1987⁶ comprobó, mediante la técnica de clamp euglucémico, que en los hipertensos no tratados, con sobrecarga oral de glucemia normal, la utilización de la glucosa era mucho menor que en los normotensos, siendo la vía oxidativa prácticamente la única utilizada. Como la producción hepática de glucosa fue similar a ambos grupos y se inhibió de igual forma durante el clamp por la insulina, es fácil deducir que la resistencia a la

misma es a nivel periférico, muy probablemente en el músculo esquelético.

Por tanto la insulinresistencia de la HTA, a diferencia de lo que ocurre en diabéticos tipo II y obesos, tiene lugar fundamentalmente a nivel del músculo esquelético y afecta exclusivamente a la vía no oxidativa del metabolismo intracelular de la glucosa debido a la disregulación de la glucógeno sintetasa que depende de la insulina.

Los normotensos que muestran una respuesta hiperinsulinémica a la sobrecarga oral de glucosa desarrollan HTA al cabo de cinco años más frecuentemente que los normotensos sin respuesta hiperinsulinémica a la sobrecarga oral de glucosa⁸⁰.

En la rata espontáneamente hipertensa la Resistencia a la Insulina puede detectarse antes del establecimiento de la HTA.

Los hipertensos con evidencia ecocardiográfica de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) muestran una concentración de insulina plasmática en ayunas significativamente superior a la de los hipertensos sin HVI, $p < 0,001$, así como una concentración intraeritrocitaria de magnesio significativamente inferior ($p < 0,001$)⁸¹.

Lind⁸² ha comprobado en hipertensos no tratados que el espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo se correlacionaba directamente con la tensión sistólica determinada en la monitorización ambulatoria de 24 horas, $p < 0,004$, con la insulina plasmática en ayunas, $p < 0,03$ y con el hematocrito, $p < 0,009$, e inversamente relacionado con la sensibilidad a la insulina, $p < 0,0001$. Los parámetros de función diastólica, el llenado ventricular izquierdo, se correlacionaban mejor con la sensibilidad a la insulina $r = 0,42$, $p < 0,003$ que con la tensión sistólica de 24 horas, $r = -0,41$ $p < 0,002$.

La resistencia a la insulina es un importante determinante del índice de masa ventricular izquierda en obesos⁸³.

Resistencia a la insulina causa de la HTA

La resistencia a la acción de la insulina para la captación de la glucosa por el músculo esquelético daría lugar a hiperinsulinismo secundario. Al no existir dicha resistencia a nivel renal y del sistema simpático-adrenérgico, la hiperinsulinemia manifestaría su mayor actividad a estos niveles estableciéndose las bases de la hipótesis insulinica de la HTA. El hiperinsulinismo afectaría a la regulación de la Tensión Arterial a través de varios mecanismos:

- A) Mayor reabsorción de Na y H₂O a nivel del túbulo contorneado proximal, aumentando así el volumen intravascular. La resistencia a la insulina parece asociado a mayor sensibilidad de



la tensión arterial a la ingesta de sal. Sujetos con tensión arterial de sal sensibles tienden a mostrar hiperinsulinemia tras la sobrecarga oral de glucosa.

- B) Activación del sistema nervioso simpático e incremento de los niveles de catecolaminas que conlleva aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad miocárdica, y por ende, del gasto cardíaco además del aumento del volumen sanguíneo por la constricción de las grandes venas, vasoconstricción de los vasos de resistencia, que a nivel renal daría lugar a la reabsorción tubulorenal de Na y la liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular.

Tanto la concentración de insulina plasmática como la actividad del sistema nervioso simpático cuantificada por la excreción urinaria de norepinefrina en 24 horas, se relacionaron directamente con las cifras tensionales en el Normative Aging Study en Boston⁴⁴.

- C) Alteración del normal funcionamiento de las bombas iónicas transmembrana sensibles a la insulina.
- C 1) Se ha descrito, como consecuencia del hiperinsulinismo, mayor actividad de la bomba sodio proton, incrementando la salida de hidrogeniones con lo que el pH intracelular aumenta. La acumulación de Na y la alcalosis citoplasmática facilita por un lado la reactividad vascular a la norepinefrina, angiotensina II y a la sobrecarga de sal y por otro estimula la síntesis de proteínas y la proliferación celular, que a nivel del músculo liso arteriolar conlleva aumento de las resistencias periféricas.
- C 2) También se ha comprobado aumento del Na intracelular, y la consiguiente disminución de K, por reducción de la actividad de la bomba Na-KATPasa dependiente de la acción de la insulina.
- C 3) Cuando se hace resistente a la insulina la bomba Ca ATPasa, aumenta el Ca citosólico, responsable de la hiperreactividad de la musculatura lisa. El aumento de este catión también está condicionado por las dificultades de su intercambio derivadas del exceso de Na intracelular.
- D) Favorecimiento de la vasoconstricción arteriolar por aumento de la sensibilidad a los estímulos vasoconstrictores y disminución a los

estímulos vasodilatadores. En los hipertensos, no así en los normotensos, se ha comprobado una estrecha correlación entre la resistencia a la insulina y la respuesta presora precoz a la angiotensina II⁸⁴. Así el deterioro de la bomba Na-KATPasa dependiente mejora con la adición de L-arginina, precursor del óxido nítrico (NO), pudiendo ser éste factor relajante derivado del endotelio el eslabón entre la disfunción de la bomba Na-K y el aumento de las resistencias periféricas, aunque también es posible que la síntesis de Prostaciclina vasodilatadora esté disminuida en relación con las alteraciones del metabolismo glucídico puesto que su síntesis se encuentra reducida en las venas de los pacientes diabéticos.

La síntesis de óxido nítrico por el endotelio se correlaciona directamente con la sensibilidad a la insulina en sujetos sanos⁸⁵. Por otra parte la hiperinsulinemia aguda aumenta los niveles de endotelina. El conjunto de estas alteraciones que parecen favorecer la vasoconstricción por la posible disfunción endotelial. Así en los diabéticos, las respuestas a la noradrenalina y la angiotensina II están incrementadas, por lo que el endotelio puede ser responsable de elevación tensional en situación de alteración del metabolismo hidrocarbonado.

- E) Activación de factores de crecimiento insulino-dependientes que junto a la propia insulina producen hipertrofia de la pared vascular. La insulina es el más potente estimulador del crecimiento de la musculatura lisa vascular a través de los receptores para el factor de crecimiento insulín-like 1.

La HTA causa de la resistencia a la insulina

Los consistentes hallazgos epidemiológicos de la relación entre resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular contrastan con los datos contradictorios de los estudios prospectivos. El estudio Busselton⁸⁶ comprobó la asociación de hiperinsulinemia con cardiopatía isquémica solamente en hombres entre 60 y 69 años y esta asociación no se acentuó con el tiempo a lo largo del seguimiento. Otros estudios prospectivos han arrojado resultados negativos o equívocos⁸⁷⁻⁸⁹.

No todos los hipertensos manifiestan resistencia a la insulina o hiperinsulinismo ni tampoco todas las situaciones de hiperinsulinismo se acompañan de HTA. Los pacientes con insulinomas no tienen mayor prevalencia de HTA, aunque en este caso su hiper-



insulinemia es primaria no secundaria a una situación previa de resistencia a la insulina.

En principio la insulina tiene un efecto vasodilatador. La hiperinsulinemia aguda en sujetos normales con glucosa suficiente para prevenir la hipoglucemia origina vasodilatación arterial no hipertensión. También la hiperinsulinemia aguda puede producir aumento de la actividad simpática y de la reabsorción renal de sodio. En este caso el resultado final sobre la tensión arterial dependerá del predominio de una u otra acción. El aumento crónico de las concentraciones plasmáticas de insulina en perros y en humanos no induce incremento tensional ni aumento de la respuesta a otros agentes presores como la angiotensina II, ni siquiera en situación previa de resistencia a la insulina. El efecto vasodilatador de la insulina es, al menos parcialmente, independiente del sistema nervioso autónomo. El efecto hipotensor de los agentes antihiper glucémicos puede no estar relacionado fenómeno de resistencia a la insulina.

La insulinemia basal y la resistencia a la insulina son más elevados en los hipertensos esenciales que en los hipertensos secundarios. Es el tipo de HTA no el hecho hemodinámico de la misma la que determina la Resistencia a la Insulina.

La resistencia a la insulina puede desarrollarse como consecuencia de un exceso de calcio intracelular, o concentración intracelular de magnesio disminuida, defecto del aprovechamiento de la glucosa por el músculo esquelético debido a mala perfusión del mismo, incremento de la actividad simpática o sobrepeso⁹⁰.

Tanto en normotensos como en hipertensos esenciales la hiperinsulinemia local *per se* no incrementa el flujo sanguíneo del antebrazo pero potencia la vasodilatación inducida por la acetil colina independientemente de la situación de resistencia a la acción metabólica periférica de la insulina. Este efecto es endotelio dependiente porque no se produce con el nitroprusiato y está relacionado con la vía de la L-arginina en los normotensos y con la hiperpolarización de las células musculares lisas en los hipertensos esenciales⁹¹.

La HTA y la resistencia a la insulina consecuencias de otra anomalía

La presencia de resistencia a la insulina en pacientes con enfermedad vascular de origen no arterioesclerótico hace pensar en la posibilidad de que la resistencia a la insulina sea consecuencia de una anomalía vascular preexistente. Así, en los primeros estadios de la enfermedad hipertensiva suele haber un gasto cardíaco elevado principal-

mente por un incremento de la frecuencia cardíaca. Durante estas primeras fases de la enfermedad se ha comprobado que las resistencias periféricas son normales o incluso disminuidas. En esta primera fase los niveles de catecolaminas circulantes están elevados y el patrón hemodinámico es similar al de un voluntario sano al que se le perfunde adrenalina. En el estudio de Tecumseh⁹², en un 37% de hipertensos se detecta circulación hiperquinética.

Conforme progresa la enfermedad hipertensiva, cambia el patrón hemodinámico. La característica fundamental de la hipertensión establecida es el incremento de la resistencias periféricas. En éste estadio el gasto cardíaco se ha normalizado y en la mayoría de los casos también las catecolaminas. El incremento de las resistencias periféricas se ha atribuido a cambios estructurales en los vasos de resistencia con estrechamiento de su luz pero también se ha descrito la rarefacción de los vasos, fundamentalmente capilares y vasos de resistencia del músculo esquelético, en la HTA establecida.

El principal determinante de la sensibilidad a la insulina es el músculo esquelético. La sensibilidad periférica de la insulina está estrechamente relacionada con la estructura del músculo esquelético. Las fibras musculares de contracción lenta, tipo 1, contienen un 30% más de capilares por fibra que las de contracción rápida, tipo 2b. La sensibilidad a la insulina se relaciona directamente con la proporción de fibras de contracción lenta del músculo esquelético. Por otra parte la sensibilidad a la insulina se relaciona con la densidad capilar que es una medida indirecta del flujo sanguíneo. También la hiperinsulinemia se relaciona con el grado de capilarización del músculo esquelético.

Se ha comprobado que la proporción de fibras de contracción lenta está disminuida en los pacientes hipertensos asociándose este hecho con el aumento de las resistencias periféricas.

En sujetos con cifras tensionales en el límite y circulación hiperquinética con resistencias periféricas normales, los niveles de insulina son normales mientras que la hiperinsulinemia es una constante en la hipertensión establecida.

La actividad de la Lipoproteinlipasa (LPL), determinante fundamental de la salida de Triglicéridos al torrente circulatorio y base de las alteraciones lipídicas que acompañan a los hipertensos, está también relacionada con la composición del músculo esquelético y su flujo sanguíneo .

Así es que siguiendo el esquema de Lind y Littel⁹³ los hipertensos, probablemente, presenten una composición del músculo esquelético predisponente a la hipoperfusión por menor proporción de fibras de contracción lenta, las más vascularizadas.



Sobre esa base de escasa reserva de perfusión del músculo esquelético, un aumento de la actividad simpática con ulterior alteración de la estructura de la pared vascular, condicionaría una sensible disminución del riego muscular. En consecuencia se reduce la sensibilidad periférica de la insulina ya que depende directamente de la perfusión muscular, poniéndose en marcha toda la cascada encadenada al hiperinsulinismo secundario, incluido el incremento de las resistencias periféricas característica de la hipertensión sostenida. Del mismo modo la hipoperfusión muscular disminuiría la actividad de la LPL extrahepática y con ello se condicionaría el perfil lipídico.

Los factores raciales pueden ser muy trascendentes. En un reciente estudio poblacional de normotensos se ha comprobado que la insulina plasmática en ayunas y la tensión arterial se correlacionaban estrechamente en blancos, no así en negros o indios Pima, aunque los negros hipertensos muestran mayor incidencia de resistencia a la insulina que los negros normotensos⁹⁴.

Se ha descrito un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica en hombres portadores del fenotipo de Lewis (a-b-) que a su vez presentan confluencia de elementos del síndrome plurimetabólico. Se ha sugerido que el fenotipo de Lewis es un marcador genético del fenómeno de resistencia a la insulina⁹⁵.

A la luz de los conocimientos actuales sólo podemos afirmar que las anomalías metabólicas de riesgo cardiovascular son frecuentes en los hipertensos esenciales. La HTA es una enfermedad poligénica con importantes influencias genéticas y ambientales. No podemos afirmar si la Resistencia a la Insulina está involucrada en la patogenia de la HTA. Sólo el 25% de los hipertensos muestran clara resistencia a la insulina aunque hay dificultad determinar este diagnóstico. Los datos epidemiológicos parecen confirmar que la relación entre HTA y resistencia a la insulina es compleja y multifactorial, en cualquier caso de mecanismo aun no aclarado. Podríamos aventurar que o bien existen dos tipos de HTA, con y sin resistencia a la insulina, determinados genéticamente o bien que cuando coinciden HTA y Resistencia a la Insulina se multiplica el riesgo de enfermedad cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
- Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
- Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: Department of Noncommunicable Disease Surveillance, World Health Organization; 1999.
- Lemieux I, Pascot A, Couillard C y cols.: Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia: hyperapo-lipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000; 102: 179-184).
- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R y cols.: Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-357.
- Reaven GM, Lithell H, Landsberg L: Hyperlension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympatho-drenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-381.
- Modan M, Haikin H, Almog S y cols.: Hyperinsulinemia: a link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-817.
- Barón AD, Brechtel-Hook G, Johnson A y cols.: Effect of perfusion rate on the time course of insulin-mediated skeletal muscle glucose uptake. *Am J Physiol* 1996; 271: E 1067-E 1072.
- Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A y cols.: Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent: a novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994; 94: 1172-1179.
- Gradinak S, Coleman GM, Taegtmeyer H y cols.: Improved cardiac function with glucose-insulin-potassium after coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 484-489.
- Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW y cols.: Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 2246-2252.
- Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G y cols.: Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesita di medio grado. *Acta Diabetol Lat* 1967; 4: 36-41.
- Haller H: Epidemiologie und assoziierte Risikofaktoren der Hyperlipoproteinämie (Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia). *Z Gesamte Inn Med* 1977; 32: 124-128.
- Reaven G: Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
- Meigs JB, D'Agostino RBS, Wilson PW y cols.: Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997; 46: 1594-1600.
- Hanley AJ, Karter AJ, Festa A y cols.: Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002; 51: 2642-2647.
- Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR y cols.: Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1649-1652.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N y cols.: C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327-334.
- Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S y cols.: Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric

- pometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460-468.
21. Kissebah AH, Vydelingum N, Murria R: Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 254-260.
 22. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR y cols.: Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis* 2000; 181 (Supl. 3): S462-S472.
 23. Jin W, Marchadier D, Rader DJ: Lipases and HDL metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 174-178.
 24. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G y cols.: Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-47.
 25. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR y cols.: Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1649-1652.
 26. Saito I, Folsom AR, Brancati FL y cols.: Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med* 2000; 133: 81-91.
 27. Rader DJ: Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 2000; 343: 1179-1182.
 28. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW y cols.: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
 29. Ridker PM, Buring JE, Cook NR y cols.: C-reactive protein the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391-397.
 30. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM y cols.: NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes mellitus, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210-1214.
 31. Vague J, Vague P, Tramon M y cols.: Obesity and diabetes. *Acta Diabetol Lat* 1980; 17: 87-99.
 32. Bjorntorp P: The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl* 1988; 723: 121-134.
 33. Despres JP: Abdominal obesity and the risk of coronary artery disease. *Can J Cardiol* 1992; 8: 561-562.
 34. Ohison LO, Larsson B, Svardsudd K y cols.: The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus: 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985; 34: 1055-1058.
 35. Wilson PW, Kannel WB: Obesity, diabetes, and risk of cardiovascular disease in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 119-123.
 36. Despres JP: Abdominal obesity as an important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition* 1993; 9: 452-459.
 37. Sader S, Nian M, Liu P: Leptin A novel Link between Obesity, Diabetes, Cardiovascular Risk, and Ventricular Hypertrophy. *Circulation* 108; 108: 644: 646.
 38. Soderberg S, Ahren B, Jansson JH: Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *J Intern Med* 1999; 246: 409-418.
 39. Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M: Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin-resistant men. *Hipertensión* 1999; 34: 1047-1052.
 40. Barouch LA, Berkowitz DE, Harrison RW, O'Donnell CP, Hare JM: Disruption of Leptin Signaling Contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice. *Circulation* 2003; 108: 754-759.
 41. Boden G, Hoeldtke RD: Nerves, Fat, and Insulin Resistance *N Engl J Med* 2003; 349 (20) 1966-67.
 42. Brunzell JD, Hokanson JE: Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care* 1999; 22 (Supl. 3): C10-C13.
 43. Ginsberg HN, Huang LS: The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7: 325-331.
 44. Ward KD, Sparrow D, Landsberg L, Young JB, Weiss ST: The influence of obesity, insulin, and sympathetic nervous system activity on blood pressure. *Clin Res* 1993; 41: 168A Abstract.
 45. Wang XL, McCredie RM, Wilcken DEL: Common DNA polymorphisms at the lipoprotein lipase gene. *Circulation* 1996; 93: 1339-1345.
 46. Hokanson JE, Austin MA: Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein Cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-219.
 47. Wilson PWF, Larson MG, Castelli WP: Triglycerides, HDL-cholesterol and coronary artery disease: a Framingham update on their interrelations. *Can J Cardiol* 1994; 10: 5B-9B.
 48. Rubins HB, Robins SJ, Collins D y cols.: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-418.
 49. Walden CE, Knopp RH, Wahi PW y cols.: Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Engl J Med* 1984; 311: 953-959.
 50. Wilson PWF: High-density lipoprotein, low-density lipoprotein and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66 (Supl. A): 7-10.
 51. Vega GL, Clark LT, Tang A y cols.: Hepatic lipase activity is lower in African American men than in white American men: effects of 5' flanking polymorphism in the hepatic lipase gene (LIPC). *J Lipid Res* 1998; 39: 228-232.
 52. Gagne SE, Larson MG, Pimstone SN y cols.: A common truncation variant of lipoprotein lipase (Ser447X) confers protection against coronary heart disease: the Framingham Offspring Study. *Clin Genet* 1999; 55: 450-454.
 53. Tai ES, Demissie S, Cupples LA y cols.: Association between the PPARA L162V polymorphism and plasma lipid levels: the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 805-810.
 54. Couturc P, Otvos JD, Cupples LA y cols.: Absence of association between genetic variation in the promoter of the microsomal triglyceride transfer protein gene and plasma lipoproteins in the Framingham Offspring Study. *Atherosclerosis* 2000; 148: 337-343.
 55. Greiner DZ, Personius BE, Andrews TC: Effects of withdrawal of chronic estrogen therapy on brachial artery vasoreactivity in women with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 247-249, A5.
 56. Heart Protection Study investigators: MRC/BHF Herat Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5,963 people with diabetes: a randomised placed controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.
 57. Rubins HB, Robins SJ, Collins D y cols.: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Af-



- fairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-418.
58. Brown BG, Zhao XQ, Chait A y cols.: Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583-1592.
 59. Bergman RN: Lilly Lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance: minimal-model approach. *Diabetes* 1989; 38: 1512-1527.
 60. Anderson RL, Hamman RF, Savage PJ y cols.: Exploration of simple insulin sensitivity measurements derived from frequently sampled intravenous glucose tolerance (FSIGT) tests. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 724-732.
 61. Eschwege E, Richard JL, Thibault N y cols.: Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels: the Paris Prospective Study, ten years later. *Horm Metab Res* 1985; 15 (Supl.): 41-46.
 62. Pyörala M, Miettinen H, Halonen P y cols.: Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 538-544.
 63. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP y cols.: Hyperinsulinemia in a population at high risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1986; 315: 220-224.
 64. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP y cols.: Cardiovascular risk factors in confirmed pre-diabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263: 2893-2898.
 65. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG y cols.: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
 66. Hanley AJ, Williams K, Stern MP: Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1177-1184.
 67. Howard G, Bergman R, Wagenknecht LE y cols.: Ability of alternative indices of insulin sensitivity to predict cardiovascular risk: comparison with the «minimal model». Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Ann Epidemiol* 1998; 8: 358-369.
 68. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L y cols.: Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1867-1872.
 69. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H y cols.: Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1104-1109.
 70. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
 71. Arnesen H: The metabolic cardiovascular syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Supl. 8): S1-S4.
 72. Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, Landsberg L, Weiss ST: Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 1995; 142 (3): 288-294.
 73. Brands MW, Hildebrandt DA, Mizelle HL, Hall JE: Sustained hyperinsulinemia increases arterial pressure in conscious rats. *Am J Physiol* 1991; 260: R764-R768.
 74. Tedde R, Sechi LA, Marigliano A, Pala A, Scano L: Antihypertensive effect of insulin reduction in diabetic-hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1989; 2: 163-170.
 75. Ferrari P, Weidemann P, Shaw y cols.: Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 1991; 91: 589-96.
 76. Zavaroni I, Mazza S, Luchetti L y cols.: High plasma insulin and tryglicerides concentration and blood pressure in offspring of people with impaired glucose tolerance. *Diabetic Medicine* 1990; 7: 494-498.
 77. Mitchell BD, Stern MP, Haffner SM y cols.: Risk factors for cardiovascular mortality in Mexican Americans and non-Hispanic whites: the San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 423-433.
 78. Solymoss BC, Marcil M, Chaour M, Gilfix BM, Poitras AM, Campeau L: Fasting hyperinsulinism, insulin resistance syndrome and coronary artery disease in men and women. *Am J Cardiol* 1995; 76(16): 1152-1156.
 79. Zavaroni I, Mazza S, Dall'Aglio E, Gasparini P, Passeri M, Reaven GM: Prevalence of hyperinsulinaemia in patients with high blood pressure. *J Intern Med* 1992; 231: 235-240.
 80. Bonner G: Hyperinsulinemia, insulin resistance and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (Supl. 2): S39-S49.
 81. Paolisso G, Galzerano D, Gambardella A, Gentile S, Lama D, Varricchio M: Low fasting and insulin mediated intracellular magnesium accumulation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: role of insulin. *J Human Hypertens* 1995.
 82. Lind L, Andersson PE, Andren B, Hanni A, Lithell HO: Left ventricular hypertrophy in hypertension is associated with the insulin resistance metabolic syndrome. *J Hypertens* 1995; 13 (4): 433-438.
 83. Sasson Z, Rassoly Y, Bhesania T, Rasooly J: Insulin resistance is an important determinant of left ventricular mass in the obese. *Circulation* 1993; 88 (Part 1): 1431-1436.
 84. Gaboury CL, Simonson DC, Seely EW, Hollenberg NK, Williams GH: Relation of pressor responsiveness to angiotensin II and insulin resistance in hypertension. *J Clin Invest* 1994; 94: 2295-9300.
 85. Petrie JR, Ueda Sh, Webb DJ, Elliott HL, Connell JMC: Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. *Circulation* 1996; 93: 1331-1333.
 86. Elliot TM, Viberti G: Relationship between insulin resistance and coronary heart disease in diabetes mellitus and the general population: a critical appraisal. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1993; 7: 1079-1103.
 87. Welin L, Eriksson H, Larsson B, Ohlson L-O, Svardsudd K, Tibblin G: Hyperinsulinaemia is not a major coronary factor in elderly men. *Diabetologia* 1992; 35: 766-770.
 88. Yarnell JWG, Sweetnam PM, Marks V, Teale JD, Bolton CH: Insulin in ischaemic heart disease: are associations explained by triglyceride concentrations? *Br Heart J* 1994; 71: 293-296.
 89. Orchard TJ, Eichner J, Kuller LH, Becker DJ, McCallum LM, Grandits GA: Insulin as a predictor of coronary heart disease: interaction with apolipoprotein E phenotype. A report from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Ann Epidemiol* 1994; 4: 40-45.
 90. Weidmann P, Bohlen L, De Courten M: Insulin resistance and hyperinsulinemia in hypertension. *J Hypertens* 1995; 13 (2): S65-S72.
 91. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Natali A, Ferrannini E, Salvetti A: Effect of insulin on acetylcholine-induced vasodilation in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* 1995; 92: 2911-2918.
 92. Julius S, Krause L, Schork N y cols.: Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991; 9: 77-84.
 93. Lind L, Lithell H: Decreased peripheral blood flow in the pathogenesis of the metabolic syndrome comprising hypertension, hyperlipidemia and hyperinsulinemia. *Am Heart J* 1993; 125: 1494-1497.



94. Saad MF, Lillioja S, Nyomba BL: Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med* 1991; 324: 733-739.
95. Clausen JO, Hein HO, Suadicani P, Winther K, Gyntelberg F: Lewis fenotypes and the insulin resistance syndrome in young healthy men and women. *Am J Hypertens* 1995; 8: 1060-1066.



Patología cardíaca en el paciente diabético. Visión diabetológica

L. F. Pallardo Sánchez

Jefe Servicio Endocrinología y Nutrición. Catedrático de Medicina.
Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) y la enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica constituyen entidades clínico-patológicas íntimamente relacionadas. Hasta el momento presente la diabetes recibía la consideración fundamental de factor de riesgo cardiovascular, al tiempo que en la actualidad parece evidente que DM 2 y ECV forman parte de un mismo proceso morboso con raíces patogénicas comunes (insulinorresistencia, inflamación...) No es por esto extraño que, de manera simplificada, la DM 2 pueda haberse definido como una enfermedad genuinamente vascular¹.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La mortalidad en la diabetes tipo 2, parece deberse en un 65% de casos a enfermedad vascular cardíaca o cerebral². En el estudio Framingham (1979)³ se comprobó en pacientes diabéticos un riesgo dos a tres veces mayor para padecer complicaciones cardiovasculares.

Durante los últimos 30 años, en personas de 35 a 74 años, se objetivó en USA como en población no diabética existe un descenso de mortalidad cardíaca del 36,4% (hombres) y del 27% (mujeres), al tiempo que en sujetos diabéticos este descenso fue menor en hombres (13,1%) y en mujeres la citada tasa de mortalidad aún se vio incrementada en un 23%⁴.

Haffner y cols. (1998)⁵, en Finlandia, confirmaron como la tasa de infarto agudo de miocardio (IAM) fatal o no fatal, tras siete años de seguimiento, era semejante en individuos diabéticos tipo 2 sin historia previa de IAM que en no diabéticos con antecedentes de IAM; lo que venía a ratificar que el sujeto diabético presentaba un mayor riesgo para desarrollar patología cardiovascular y por ende la necesidad de ser siempre considerado como sujeto de «prevención secundaria», en orden a evitar la aparición de ECV. En el estudio OASIS (2000)⁶, llevado a cabo en 95 hospitales de 6 países, se mostró como a los dos años de evolución de sujetos hospitalizados con angina inestable o IAM sin onda Q, la presencia previa de diabetes se seguía de valores superiores de mor-

talidad total o cardiovascular o de desarrollo de nuevo IAM, accidente cerebrovascular agudo o insuficiencia cardíaca congestiva; al tiempo que se ratificaba el hecho de que en diabéticos sin ECV previa, la tasa de los eventos referidos era similar a la experimentada por sujetos no diabéticos con historia de ECV.

En el Rancho Bernardo Study (1991)⁷ se siguieron durante 14 años 207 hombres y 127 mujeres con DM 2, paralelamente a 2.137 sujetos no diabéticos. Se encontró un aumento de riesgo en hombres diabéticos con una hazard ratio (HR) de 1,89 (1,28-2,8) y en mujeres diabéticas de 3,3 (1,98-5,59) (ajustada a edad, tensión arterial sistólica, colesterol, índice de masa corporal y tabaquismo) con respecto al desarrollo de mortalidad coronaria. El mayor riesgo en mujeres diabéticas no refleja una mayor tasa de complicaciones vasculares que en hombres diabéticos, sino más bien una más baja tasa comparativa de esta patología en mujeres que en hombres no diabéticos. En la misma dirección, el estudio DECODE (2003)⁸ mostró como en diabéticos recién diagnosticados, de 30 a 89 años de edad y tras 8,3 años de seguimiento, la HR para mortalidad total y cardiovascular (ajustada para edad, centro hospitalario, índice de masa corporal, tensión arterial sistólica, colesterol y tabaquismo) fue también superior en mujeres que en hombres cuando se comparaba con población no diabética; siendo por otra parte más elevada en hombres frente a mujeres en el contexto de la población diabética. A su vez, en metaanálisis de 10 cohortes prospectivas (edad media de 40-70 años y duración de observación de 4 a 36 años) se comprobó un riesgo coronario en población diabética, que en hombres fue de 1,85 (1,47-2,33) y en mujeres de 2,58 (2,05-3,26)⁹.

En el estudio US Male Physicians (2001)¹⁰, que agrupaba a 91.285 hombres de 40-84 años seguidos durante cinco años, se observó que en los sujetos diabéticos existía una mayor mortalidad total y coronaria. En individuos diabéticos sin cardiopatía, los riesgos relativos respectivos fueron de 2,3 y 3,3, en aquellos sin diabetes y con cardiopatía de 2,2 y 5,6, y en diabéticos con cardiopatía de 4,7 y 12. Parale-



lamente en el Nurses' Health Study (2001)¹¹, que comprendía 121.046 mujeres de 30-55 años en un seguimiento de veinte años, se puso de manifiesto así mismo un mayor riesgo de mortalidad total y por coronariopatía en mujeres diabéticas, siendo por lo que se refiere a esta última el riesgo relativo en mujeres diabéticas sin cardiopatía de 8,7, en mujeres sin diabetes y con cardiopatía de 10,6 y en diabéticas con cardiopatía previa de 25,8.

En *resumen*, las complicaciones cardiovasculares ateroscleróticas constituyen la causa más frecuente de mortalidad en pacientes diabéticos, habiéndose experimentado un menor descenso de ésta en las últimas décadas en comparación con el observado en población no diabética. Parece existir un riesgo similar de cardiopatía isquémica en personas diabéticas sin antecedentes previos de cardiopatía y en no diabéticas con antecedentes previos. El riesgo de mortalidad total y cardiovascular es superior en hombres frente a mujeres diabéticas, si bien en comparación con población no diabética las mujeres presentan un mayor riesgo que los hombres.

PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR DEL PACIENTE DIABÉTICO

La diabetes mellitus condiciona, de manera más o menos evidente, la aparición de diversas lesiones vasculares tales como aterosclerosis, calcinosis de Mönckeberg, arterioloelastosis y microangiopatía¹².

La afectación aterosclerótica va a radicar con preferencia en vasos arteriales de grande y mediano calibre, con localización predominante a nivel miocárdico, cerebral, renal y vascular periférico (extremidades inferiores, territorio aórtico y carotídeo), conllevando en su evolución el desarrollo de cuadros oclusivos. La calcinosis de Mönckeberg suele detectarse en arterias de mediano calibre, especialmente en extremidades inferiores, y no suele conducir a fenómenos obstructivos. La arterioloelastosis tiene su localización más evidente a nivel renal, con participación simultánea de las arteriolas aferente y eferente glomerulares, lo que constituye una manifestación específica de la diabetes mellitus. La microangiopatía diabética, lesión de pequeños vasos, viene caracterizada por engrosamiento de la membrana basal PAS positivo y presenta una distribución universal si bien suele afectar predominantemente a riñón, retina y sistema nervioso.

Si nos centramos en la *patología cardíaca*, podemos comprobar como el individuo diabético presenta diversas manifestaciones lesionales que la confieren una cierta peculiaridad y configuran el denominado «corazón diabético»¹³.

Estas manifestaciones lesionales podemos agruparlas de manera esquemática en:

- Patología vascular: lesiones (aterosclerosis y microangiopatía).
- Patología neurológica (neuropatía autonómica).
- Patología intersticial (cardiomiopatía).

La *aterosclerosis* es más precoz, frecuente e intensa en el paciente diabético, existiendo una afectación difusa con participación preferente de ramas terminales, al tiempo que el sexo femenino pierde su papel protector. En su génesis intervienen factores tales como edad, hiperglucemia, hiperinsulinismo vs insulinoresistencia, dislipemia, hipertensión arterial, obesidad, inflamación, estado procoagulante tabaquismo, etc., que configuran el denominado síndrome metabólico¹⁴.

La *microangiopatía*, al igual que en otros tejidos (retina o riñón) puede también radicar en el corazón, contribuyendo como otro factor más a configurar una «cardiomiopatía diabética», más o menos específica.

La *neuropatía autonómica* cardiovascular (simpática y/o parasimpática) condiciona diferentes manifestaciones clínicas (infarto de miocardio indoloro, hipotensión ortostática...), al tiempo que la presencia específica de disfunción simpática cardíaca parece jugar un papel negativo en el proceso de «remodelación» cardíaca post-infarto, contribuyendo al peor pronóstico del proceso isquémico¹⁵.

La *cardiomiopatía* diabética se caracteriza por la presencia de una fibrosis inespecífica intersticial y perivascular, con depósitos lipídicos y de mucopolisacáridos (PAS positivos), alteraciones del colágeno (glicación) y afectación microvascular (engrosamiento membrana basal), todo ello acompañado de atrofia de cardiomiocitos¹⁶. Se detectan a nivel miocárdico, depleción de catecolaminas y alteraciones en el transporte de calcio y en el metabolismo intermediario¹². En el corazón diabético existe así mismo una disminución de la utilización de glucosa y un mayor consumo de ácidos grasos libres (AGL), los cuales condicionan inicialmente una activación de los receptores nucleares PPAR- α que favorece su oxidación y la inhibición paralela de la actividad piruvato-dehidrogenasa. El empeoramiento ulterior del control metabólico, por incremento de la hiperglucemia (glucotoxicidad) y de los niveles de AGL (lipotoxicidad), disminuye la expresión de los ya citados receptores PPAR- α («peroxisome proliferator-activated receptor»), lo que condiciona un decremento de la oxidación de los referidos AGL y su acumulación en el cardiomiocito, con la consiguiente repercusión contráctil¹⁷.

ATEROSCLEROSIS EN EL PACIENTE DIABÉTICO

El *proceso aterogénico* podemos esquematizarlo en diferentes fases, conforme viene expresado en la figura 1. En el momento presente parecen existir da-

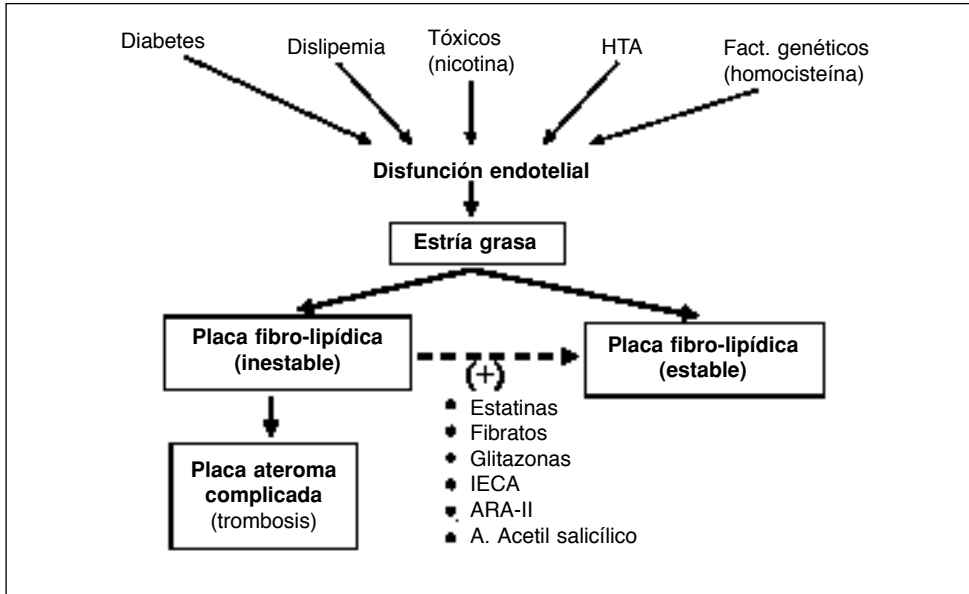


Figura 1.—Evolución de la lesión aterosclerótica (HTA: hipertensión arterial, IECA: inhibidores enzima convertidor angiotensina, ARA-II: antagonistas receptores angiotensina II).

tos suficientes para considerar la aterosclerosis como la respuesta vacular a un fenómeno inflamatorio, cuya puesta en marcha viene determinada por la injuria endotelial generada por la influencia de diversos factores: dislipemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus, homocisteína, tabaquismo, infecciones...^{18,19}. De manera progresiva asistimos luego a una sucesión de estadios morfofuncionales (disfunción endotelial/estría grasa/«placa» fibro-lipídica o ateromatosa/«placa» de ateroma complicada), cuyas características se expresan en la tabla I.

Evento que guarda importante trascendencia en la historia natural del proceso aterosclerótico es el predominio de *placas ateromatosas «inestables o vulnerables»* o de *placas «estables»*. Las placas de ateroma «vulnerables» están constituidas por una capa fibrosa fina, depósitos lipídicos abundantes, disminución de células musculares lisas y existencia manifiesta de células inflamatorias (macrófagos), al tiempo que en las placas «estables» es evidente la existencia de una cápsula fibrosa gruesa, núcleo lipídico pequeño, pocas células inflamatorias y densa matriz extracelular²⁰. Las placas «vulnerables» pueden sufrir un proceso de ruptura, condicionado por disminución en el contenido colágeno de la capa fibrosa y/o por aumento de su degradación debido a la producción de metaloproteinasas (macrófagos). Esta ruptura conlleva a manifestaciones ulcerativas, hemorrágicas y trombóticas, circunstancia esta última (más que el crecimiento intraluminal de la placa de ateroma) que se encuentra en la base de los procesos oclusivos ateroscleróticos. En la actualidad, una posible vía terapéutica para contrarrestar el pro-

ceso inflamatorio aterosclerótico y tratar de «estabilizar» las placas de ateroma «vulnerables», parece radicar en el empleo de diferentes fármacos (estatinas, fibratos, inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina o antagonistas de receptores de angiotensina II, ácido, glitazonas, ácido acetil salicílico...) que vienen mostrando resultados alentadores, al comprobarse su efectividad en el descenso de marcadores inflamatorios y en la prevención de morbi-mortalidad cardiovascular, independientemente de su actuación frente a los factores clásicos de riesgo cardiovascular para cuyo control inicialmente se emplearon: terapia hipolipemiante²¹ o antihipertensiva²².

Estas consideraciones nos llevan a examinar el papel central de la *inflamación* en el inicio y formación de la placa aterosclerótica (especialmente en la aparición de las placas «vulnerables»), puesto de manifiesto por la presencia de citocinas proinflamatorias y de células características de la misma (macrófagos, linfocitos T)²³. Marcadores inflamatorios relacionados con el proceso aterosclerótico, y detectados en plasma, son la presencia de moléculas de adhesión, citocinas (interleukina 1 o IL-1, interleukina 6 o IL-6, «tumor necrosis factor α » o TNF- α), reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, fibrinógeno, sustancia amiloide tipo A) y cifras elevadas de leucocitos^{23,24}. En la figura 2 se esquematiza la «cascada» inflamatoria en su relación con la patología aterosclerótica.

La determinación de los niveles de proteína C reactiva (PCR), por métodos ultrasensibles, se ha mostrado significativamente de gran utilidad como factor

Tabla I Fisiopatología de las fases evolutivas del proceso aterosclerótico

Disfunción endotelial

- Liberación de moléculas de adhesión (selectina, ICAM-1 o «intercelular adhesión molecule 1», VCAM-1 o «vascular cell adhesión molecule 1», integrinas...), adhesión de leucocitos y plaquetas.
- Disminución de síntesis de NO (óxido nítrico) y producción de citocinas y de factores vasoconstrictores (endotelina 1), procoagulantes (von Willebrand), fibrinolíticos (PAI-1 o «plasminogen activator inhibitor 1»), de crecimiento (PDGF o «platelet derived growth factor»), y de transcripción nuclear (NF-κB).
- Aumento de permeabilidad endotelial.
- Migración leucocitaria (monocitos).

Estría grasa

- Depósito subendotelial de lipoproteínas (LDL-colesterol).
- Entrada de monocitos y transformación en macrófagos, con liberación de quimiocinas, citocinas, factores de crecimiento y metaloproteinasas...
- Migración células musculares lisas (CML).
- Formación de «células espumosas».
- Infiltración y activación de linfocitos T.

Placa fibrolipídica (ateroma)

- Acumulación macrófagos.
- Necrosis focal con acumulación de lípidos.
- Proliferación de células musculares lisas (CML) con producción de factores de crecimiento y formación de colágeno.

Placa complicada (ulceración, hemorragia, trombosis)

- Ruptura de placa ateromatosa «vulnerable».
- Trombosis: factor tisular procoagulante (macrófago), aumento de actividad factor VII y factor von Willebrand..., hiperactividad plaquetaria, disminución actividad fibrinolítica (PAI-1).

predictivo de la aparición de complicaciones cardiovasculares (prevención primaria), de la recurrencia de eventos cardiovasculares (prevención secundaria) y de mortalidad después de un cuadro vascular agudo; así como ha resultado evidente su asociación al «síndrome metabólico» y su papel predictor del desarrollo de diabetes tipo 2^{25,26}. La inflamación parece pues estar conexas íntimamente con la presencia de aterosclerosis y diabetes tipo 2.

La importancia de la valoración de la PCR en la predicción de ECV ha sido puesta de manifiesto en múltiples estudios, objetivándose como muestra un valor significativamente superior al encontrado con el uso de otros parámetros (homocisteína, IL-6, ICAM-1, amiloide sérica A, apo B, LDL-colesterol y cociente colesterol total/HDL colesterol)^{27,28}. Los me-

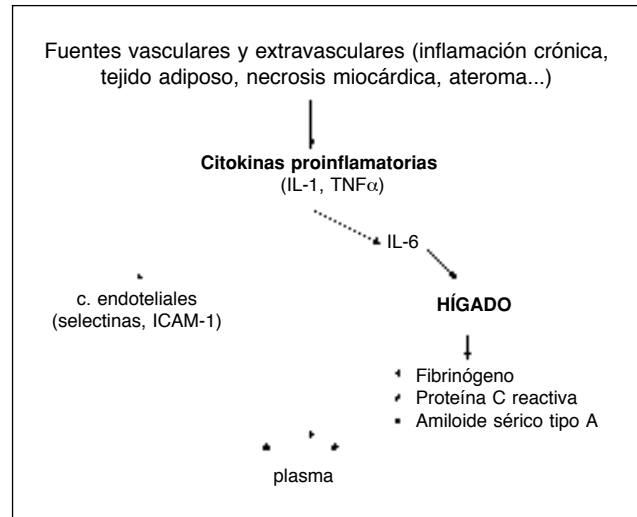


Figura 2.—Inflamación y lesión aterosclerótica (modificado Pearson y cols.²³) (IL-1: interleukina 1, TNFα: «tumor necrosis factor α»).

jores resultados predictivos parecen haberse conseguido con la valoración paralela de PCR y cociente colesterol total/HDL colesterol²⁷ o de PCR y LDL colesterol²⁸.

A la hora de abordar las peculiaridades de la patogenia de la aterosclerosis en el paciente diabético, existen múltiples referencias al efecto^{19, 29-32}.

La diabetes mellitus contribuye específicamente al desarrollo de la aterosclerosis a través de la influencia de diversos factores más o menos relacionados entre sí y que configuran el denominado «síndrome metabólico»¹⁴ (tabla II), en cuya base patogénica se encuentra la insulinoresistencia/hiperinsulinismo. En este sentido es preciso señalar la presencia de diversos estudios epidemiológicos en población no diabética que muestran el papel predictivo de los ni-

Tabla II Síndrome metabólico (ATP-III)¹⁴

- Obesidad abdominal (liberación AGL y citocinas proinflamatorias).
- Dislipemia aterógena (aumento de triglicéridos, presencia de partículas LDL pequeñas densas, disminución de HDL-colesterol, hiperlipemia posprandial).
- Hipertensión arterial.
- Estado protrombótico (aumento fibrinógeno, factor VII, factor von Willebrand, factor XII, PAI-1, hiperactividad plaquetaria).
- Estado proinflamatorio: (proteína C reactiva).

veles de insulinemia en orden al desarrollo posterior de complicaciones cardiovasculares³³, al tiempo que también es preciso apuntar el discutido papel aterogénico de los valores elevados de proinsulina³⁴. Parece a su vez demostrado en el Botnia Study (2001)³⁵, como la presencia de «síndrome metabólico» se sigue a medio plazo (6,9 años de seguimiento) de una mayor morbi-mortalidad cardiovascular.

En otro orden de cosas, la *hiperglucemia* «per se» parece jugar un papel central en la aterogénesis. Así, en estudios epidemiológicos se ha referido una relación entre grado de control metabólico y desarrollo de complicaciones vasculares ateroscleróticas³⁶, al tiempo que la presencia de niveles glucémicos elevados potencia el papel aterogénico de otros factores de riesgo cardiovascular³⁷. Por otra parte, estudios de intervención han comprobado como el control metabólico estricto de la diabetes, disminuye la aparición de manifestaciones cardiovasculares en la diabetes tipo 2³⁸⁻⁴⁰.

En cuanto al mecanismo patogénico fundamental, mediante el cuál la hiperglucemia condiciona la vasculopatía y el denominado «efecto memoria» (persistencia del desarrollo lesional una vez corregida la

misma), éste parece radicar en la producción de radicales superóxidos, a nivel mitocondrial, como consecuencia de una glico-oxidación aumentada. El «estrés oxidativo» generado condiciona a su vez el aumento de actividad de diferentes vías metabólicas: polyol, proteína-kinasa C (PKC), formación de productos avanzados de glicación o «advanced glycation endproducts» (AGE), hexosamina y factor de transcripción nuclear (NF-κB)^{31,41} (fig. 3).

La hiperglucemia potencia el desarrollo de la *vía polyol* (incremento de actividad de aldosa-reductasa) a diferentes niveles (endotelio, retina, cristalino). La oxidación del sorbitol formado por el NAD⁺ aumenta el cociente citosólico NADH/NAD⁺, activando la formación de productos avanzados de glicación (AGE) y la vía PKC. A su vez la disminución de NADPH, por el paso de glucosa a sorbitol, condiciona una depleción del glutatión reducido (GSH) que actúa como «scavenger» de especies reactivas de oxígeno (ROS).

La formación de AGE comprende la unión de glucosa y otros compuestos (3-deoxyglucosona, metilgloxal y gloxal) a proteínas y ácidos nucleicos. Los AGE, mediante «cross-linking» y otros cambios, producen daños estructurales de determinados compo-

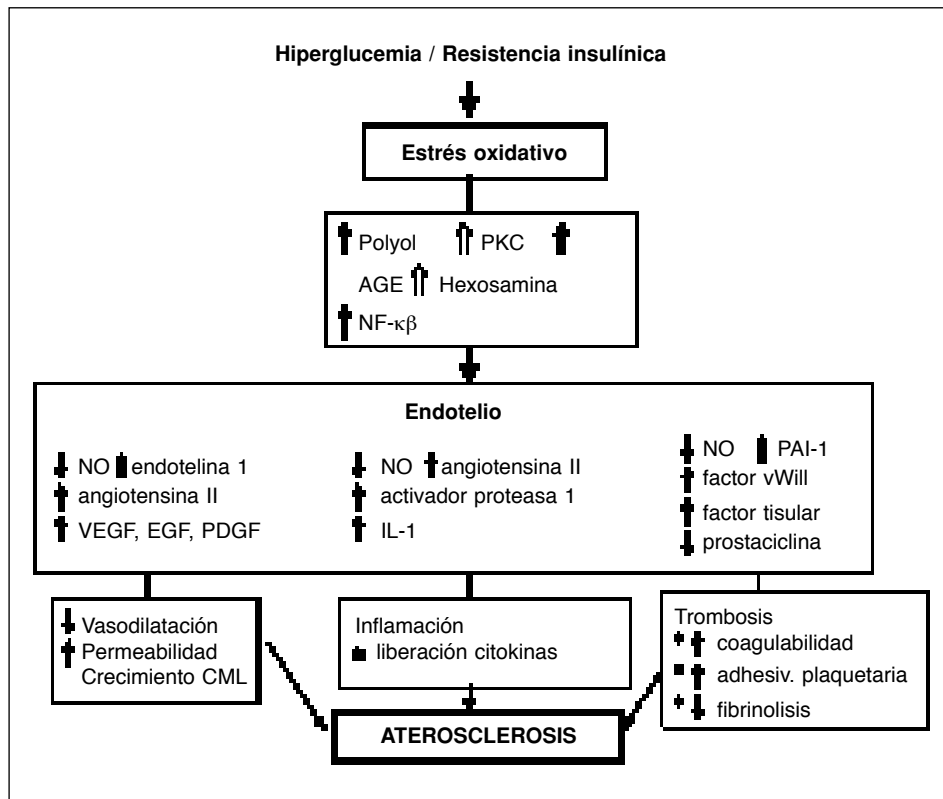


Figura 3.—Diabetes mellitus tipo 2 y aterosclerosis: mecanismo patogénico. (PKC: proteína kinasa C, AGE: «advanced glycation end-products»; NF-κB: factor nuclear de transcripción, NO: óxido nítrico, VEGF: «vascular endothelial growth factor», EGF: «epidermal growth factor», PDGF: «platelet derived growth factor» «IL-1: interleukina 1, PAI-1: «plasminogen activator inhibitor-1»).



nentes de la matriz extracelular (colágeno) a nivel de la pared vascular, lo que conduce a alteraciones de permeabilidad, grosor y «compliance» vascular. A su vez los AGE circulantes se unen a receptores específicos, sitios en macrófagos y células endoteliales. Los macrófagos liberan citocinas proinflamatorias, al tiempo que las células endoteliales expresan moléculas de adhesión y factores procoagulantes que favorecen la formación del ateroma y de lesiones trombóticas. A su vez, la expresión endotelial de VEGF («vascular-endothelium-derived growth factor») va a potenciar la permeabilidad vascular.

El incremento de actividad de la *proteína-kinasa C* (PKC), proveniente de un aumento de la glucosa intracelular, favorece a su vez la permeabilidad vascular (VEGF), disminuye el flujo vascular (incremento de hormonas vasoactivas y disminución de óxido nítrico endotelial), incrementa la síntesis de membrana basal y de producción de PAI-1 («plasminogen activator inhibitor»).

El aumento de producción de *glucosamina* (vía hexosamina) induce a la glicación de factores de transcripción que actúan sobre determinados genes como el PAI-1 o el TGF- β 1.

A partir de la activación de todas estas rutas metabólicas enumeradas va a originarse primordialmente una disfunción endotelial, que pone en marcha el proceso aterogénico (fig. 3).

Desde un *punto de vista histopatológico*, las lesiones ateroscleróticas son similares en el sujeto diabético frente al no diabético. No obstante se ha descrito una mayor frecuencia de calcificaciones coronarias⁴² y parece existir una mayor propensión a la presencia de placas de ateroma «vulnerables»^{12,43}. Aspecto importante a reseñar es la mayor frecuencia de reestenosis en sujetos diabéticos sometidos a cirugía cardiovascular percutánea (angioplastias, stents), y en cuya génesis se han tratado de implicar diversos mecanismos: formación neointimal incrementada (proliferación de células musculares lisas y producción de matriz extracelular), disminución de actividad fibrinolítica por aumento de depósitos vasculares de PAI-1 y modificación de las características del colágeno por influencia de productos avanzados de glicación (AGE)^{13, 44-47}. Este problema parece pueda obviarse con la utilización de agentes bloqueadores de los receptores plaquetarios IIb /IIIa (abciximab, tirofiban), con el revestimiento de los stents con fármacos (sirolimus) o con el uso de braquiterapia^{13,48,49}.

En *resumen*, la diabetes mellitus influye de manera especial mediante diferentes mecanismos en las diversas fases evolutivas de la aterosclerosis:

- Afectación del colágeno parietal vascular (glicación).
- Disfunción endotelial: aumento de adhesividad (VCAM-1 o «vascular cell adhesión molecule 1»,

selectina E), permeabilidad vascular y coagulación (disminución NO, aumento PAI-1) y disminución de vasodilatación (disminución de NO y prostaciclina, aumento endotelina 1).

- Formación de lesión ateromatosa («células espumosas»): dislipemia (LDL pequeñas densas, LDL-oxidadas, LDL-glicadas...).
- Inestabilidad o vulnerabilidad de la placa de ateroma (disminución de cápsula fibrosa y aumento de actividad inflamatoria).
- Trombosis (actividad procoagulante y antifibrinolítica).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA PATOLOGÍA CARDÍACA EN EL PACIENTE DIABÉTICO

Desde un punto de vista clínico el «*corazón diabético*» va a manifestarse, a grandes rasgos, mediante la presencia de insuficiencia coronaria aguda (angor, infarto agudo de miocardio), muerte súbita e insuficiencia cardíaca^{13,16,50}.

La isquemia miocárdica es más frecuente en sujetos diabéticos que en no diabéticos. La *angina* puede afectar hasta un 40% de diabéticos adultos, presentándose en ocasiones con síntomas atípicos por alteración en el nivel perceptivo del dolor (neuropatía autonómica). Con gran frecuencia la presencia de lesiones isquémicas no tiene traducción clínica (10-20% en diabéticos frente 1-4% en no diabéticos)⁵¹. Para la detección de esta isquemia silente se han empleado diversas técnicas: ECG tras esfuerzo, pruebas escintigráficas (talio, tecnecio-sextamibi) o ecografía post-estrés (ejercicio físico, dobutamina). No obstante la utilidad de la puesta en marcha de programas de diagnóstico precoz de la citada isquemia silente ha sido puesta en tela de juicio. En primer lugar, el resultado de las exploraciones no va a incidir especialmente en el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular asociados (el diabético debe ser siempre objeto de prevención secundaria) y, en segundo término, el planteamiento precoz de una técnica revascularizadora sólo tendrá razón de ser en determinados grupos de población (pacientes sometidos a un futuro trasplante renal)¹⁶.

La afectación vascular aterosclerótica distal y difusa del miocardio diabético puede presentar determinados condicionamientos al empleo de los diferentes métodos de revascularización a instaurar en estos sujetos con cuadros anginosos rebeldes. Por otra parte, es preciso tener también en cuenta la mayor tasa de reestenosis tras angioplastias —como ya antes comentamos— que ocurre en estos pacientes⁴⁶. Es de reseñar como en el clásico estudio BARI (1996) se objetivó un peor resultado tras cirugía revascularizadora, en diabéticos frente a no diabéticos, especial-

mente por lo que se refiere a la práctica de angioplastia en comparación con las técnicas de bypass⁵². En los últimos años, no obstante, se van ofreciendo datos cada vez más alentadores en la terapéutica revascularizadora en el paciente diabético¹³.

El *infarto agudo de miocardio (IAM)* en el paciente diabético puede ser silente o presentarse de manera atípica en un 32-42% de casos, comparado con cifras del 6-15% en población no diabética¹³. El carácter indoloro del infarto, en relación con la presencia de neuropatía autonómica cardíaca, condiciona un retraso en su atención hospitalaria y por ende la existencia de una mayor frecuencia de muerte súbita extrahospitalaria y de otras complicaciones (shock cardiogénico).

Aunque el tamaño del IAM no suele estar incrementado en el sujeto diabético, todas las complicaciones mayores (mortalidad, rotura miocárdica, arritmias, shock cardiogénico...) son más comunes que en la población general, particularmente el fallo cardíaco que afecta a un 50% de sujetos diabéticos frente a un 30% de individuos no diabéticos. Esta diferencia suele reflejar, no el aumento de la zona infartada sino la afectación aterosclerótica difusa del miocardio y la posible presencia de una cardiomiopatía específica que condiciona una disfunción con-

tráctil. La mortalidad por IAM a corto y largo plazo es superior a la encontrada en población no diabética¹⁶, mejorando la segunda con el estricto control glucémico³⁸.

La *muerte súbita* en el paciente diabético puede deberse a complicaciones derivadas de la placa de ateroma o a la neuropatía autonómica concomitante, que condiciona una disfunción del sistema nervioso simpático y una prolongación del intervalo QT, circunstancia que pueden conducir a la aparición de arritmias letales¹⁵. La *insuficiencia cardíaca* es dos a cinco veces más frecuente en el paciente diabético. El Framingham Study (1974) demuestra que el riesgo de insuficiencia cardíaca, ajustado para la edad, fue 5,1 veces superior en mujeres y 2,4 veces en hombres⁵³. Este riesgo está fundamentado en la mayor gravedad de la cardiopatía aterosclerótica y en su posible asociación a hipertensión arterial (cardiopatía hipertensiva) y a la que podríamos denominar «cardiomiopatía diabética».

La aterosclerosis coronaria puede conducir al desarrollo de una cardiomiopatía dilatada, en la que el ventrículo izquierdo está aumentado de tamaño y presenta una pobre capacidad contráctil, como consecuencia de un IAM previo o de la existencia «parcheada» de múltiples zonas de fibrosis. La hiperten-

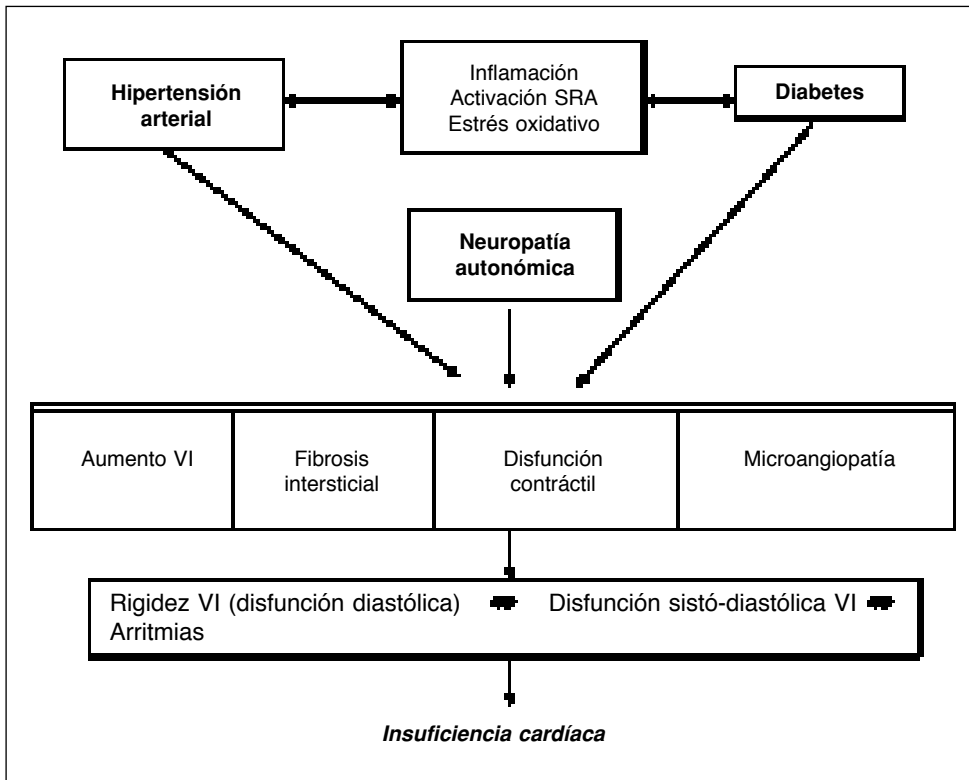


Figura 4.—Patogenia cardiomiopatía diabética (VI: ventrículo izquierdo, SRA: sistema renina angiotensina).



sión arterial condiciona inicialmente una hipertrofia ventricular izquierda, abocando posteriormente al desarrollo de una disfunción ventricular diastólica y sistólica y a la instauración ulterior de insuficiencia cardíaca congestiva.

La «*cardiomiopatía diabética*» específica^{13,16,54}, cuyos aspectos morfológicos antes hemos comentado, es una entidad con fronteras difíciles de dilucidar y que en el comportamiento funcional puede a veces acercarse a la cardiopatía hipertensiva. En realidad viene a definirse como el conjunto de alteraciones que sufre el músculo cardíaco diabético, prescindiendo de la presencia de patología aterosclerótica. En su patogenia⁵⁴ intervienen diferentes factores conforme queda expresado en la figura 4. Existe un aumento del grosor de la pared de ventrículo del ventrículo izquierdo con disminución de la «compliance» ventricular, comportándose funcionalmente en su inicio como una cardiomiopatía restrictiva... Se produce un fallo de relajación diastólica de ventrículo izquierdo, con la consiguiente disminución de llenado, para posteriormente surgir una disfunción sistólica con afectación de la fracción de eyección... Clínicamente puede mantenerse asintomática o bien traducirse por intolerancia al ejercicio, insuficiencia cardíaca o manifestaciones arritmicas.

La *neuropatía autonómica cardiovascular*⁵⁵ puede evidenciarse clínicamente, junto con las manifestación antes referida (infarto de miocardio indoloro), por la presencia de taquicardia basal uniforme («corazón denervado») o por la aparición de intolerancia al ejercicio físico o hipotensión ortostática. Alteraciones menores asintomáticas de la función simpática y /o parasimpática pueden detectarse acudiendo al estudio de las variaciones de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial ante determinadas maniobras (inspiración profunda, test de Valsalva o test de ortostatismo) o bien mediante la administración de isótopos (metaiodobenzilguanidina o MIBG) que detecta específicamente la posible denervación simpática miocárdica... De particular interés en el sujeto diabético es la comprobación de la ausencia de la disminución fisiológica nocturna de la tensión arterial («non-dipper»), mediante su monitorización continua ambulatoria.

La presencia de neuropatía autonómica cardíaca constituye un factor de mal pronóstico en cuanto a la mortalidad del paciente diabético^{16,55,56}

PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES VASCULARES ATROSCLERÓTICAS EN EL DIABÉTICO TIPO 2

La prevención de complicaciones macroangiopáticas va a estar, como es lógico, encaminada al control de los diversos factores de riesgo cardiovascu-

lar ya enumerados, que de manera más o menos específica encontramos en este tipo de paciente, tales como: hiperglucemia, dislipemia, hipertensión arterial, situación procoagulante, tabaquismo...

En aras de conseguir esta finalidad, se deberán tratar de alcanzar determinados *objetivos terapéuticos*⁵⁷, conforme se expresan en la tabla III.

Es de hacer notar frente a estos objetivos a cumplir, como en orden a evitar la aparición de complicaciones macroangiopáticas (aterosclerosis) parece asumible el tratar de conseguir un control glucémico más estricto que el necesario para prevenir la aparición de microangiopatía, ya que se ha visto que niveles inferiores a los habitualmente considerados como objetivos terapéuticos pueden condicionar la presencia de aterosclerosis⁵⁸. En este sentido, la EASD (1999)⁵⁹ propugnó dos criterios diferentes de control para evitar el desarrollo de microangiopatía (glucemia basal < 126 mg/dl y HbA1c ≤ 7,5%) y de macroangiopatía (glucemia basal < 110 mg/dl y HbA1c ≤ 6,5%).

En el presente trabajo, vamos a ocuparnos exclusivamente de cómo llevar a cabo del *control glucémico* del diabético tipo 2.

TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN EL DIABÉTICO TIPO 2

¿Existen datos en la literatura que soporten que el buen control de la glucemia se sigue de una disminución de la morbilidad y/o mortalidad vascular aterosclerótica?

Diferentes estudios epidemiológicos llevados a cabo en población diabética y no diabética evidencian que la glucemia plasmática (basal y posprandial)⁶⁰ y la HbA1c^{36,61} se comportan como variables continuas con respecto al riesgo para desarrollar ECV, sin que exista un aparente dintel al efecto; pareciendo eso sí ser mayor el riesgo por lo que se refiere a la hiperglucemia posprandial^{62,63} que a la glucemia basal.

Tabla III Objetivos a cumplir en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (ADA, 2003)⁵⁷

- Glucemia plasmática preprandial: 90-130 mg /dl.
- Glucemia posprandial: < 180 mg/dl.
- HbA1c < 7%.
- Tensión arterial < 130/80 mm Hg.
- LDL colesterol < 100 mg/dl.
- HDL-colesterol > 40 mg/dl.
- Triglicéridos < 150 mg/dl.



Existen, por otra parte, diversos estudios de intervención terapéutica que han tratado de confirmar si el mejor control metabólico de la diabetes se sigue de un descenso en la morbilidad y mortalidad ateroesclerótica (tabla IV).

En el estudio UGDP (1982)⁶⁴, llevado a cabo en USA, en el que se comparaba en DM 2 la efectividad de diferentes tipos de tratamiento (dieta/tolbutamida/ fenformina/insulina a dosis fijas/insulina a dosis variables) a lo largo de un período de 12,5 años, pudo comprobarse como el mejor control glucémico (insulina a dosis variables) no se seguía de una disminución en la mortalidad cardiovascular. En este mismo estudio se objetivó, por otra parte, una mayor mortalidad cardiovascular en los grupos tratados con tolbutamida o fenformina, situación no comprobada con ulterioridad. No obstante, la valoración estricta del control glucémico es discutible al carecer de determinaciones de HbA1c, y por otro lado el planteamiento y valoración estadística del estudio presentan determinadas lagunas.

En el estudio VACSDM (1997)⁶⁵, realizado en USA en 153 pacientes con DM 2, se compara a lo largo

de dos años el efecto de un tratamiento insulínico estándar frente a un tratamiento insulínico intensivo, objetivándose en este último caso un mayor desarrollo de eventos cardiovasculares (32% vs 20%), si bien sin diferencia significativa.

En el estudio Kumamoto (2000)⁶⁶, efectuado en Japón en 110 DM2 sometidos durante 8 años a dos tipos de tratamiento (terapia insulínica convencional vs terapia insulínica intensiva), se puso de manifiesto una incidencia respectiva de nuevos eventos vasculares de 1,3 vs 0,6/100 pacientes-años, diferencia no obstante no significativa.

Un estudio relevante ha sido el UKPDS (1998)³⁹, realizado a lo largo de 10 años en Inglaterra en un total de 3.867 diabéticos tipo 2 (tratados con dieta, sulfanilureas, metformina o insulina), en el que se compara también la morbilidad y mortalidad cardiovascular desarrollada en dos grupos de pacientes con control metabólico estricto o convencional de su diabetes. Al final del ensayo la diferencia de niveles de HbA1c entre ambos grupos fue de 0,9%, observándose en el grupo con control metabólico estricto una reducción del riesgo (RR) de microangiopatía

Tabla IV Prevención de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 con el tratamiento de la hiperglucemia

	UGDP(82) ⁶⁴	VACSDM(97) ⁶⁵	DIGAMI(97) ³⁸	UKPDS(98) ³⁹	Kumamoto(00) ⁶⁶
Número	409	153	620	3867	110
Edad media	53	60	68	53	50
Sexo	27% (h)	100% (h)	63% (h)	61% (h)	49% (h)
Duración (años)	12,5	2,25	3,4	10	8
Grupos	*Insulina var. *Placebo	*Insulina conv. *Insulina inten.	*Insulina conv. *Insulina inten. (infus.+subcut.)	Dieta/S/M/ INS * Control conv. *Control estricto	*Insulina conv. *Insulina inten.
HbA1c inicial	-	9,4%	8,1%	7,1%	8,1%
Descenso HbA1c	-	-2,1%	-0,3%	-0,9%	-2,2%
Incidencia acumulada	Mort. CV *INS: 5,9% *Plac.:4,9%	Eventos CV *Conv: 20% *Int: 32%	Mort. total *Conv:44% *Int:33%	IAM *Conv: 16,3% *Inten: 14,2%	Eventos CV *Conv. 1,3/p.a. *Int: 0,6/100 p.a.
Reducción riesgo (RR)	n.s.	n.s.	28% (0,011)	16% (0,052)	n.s.
NNT			9	37	

*h: hombres S: sulfanilureas M: metformina INS: insulina.
IAM. Infarto agudo miocardio CV: cardiovasculares.
p.a.: personas / años NNT: número de personas necesarias a tratar.*



del 25% (0,01), al tiempo que por lo que se refiere a complicaciones ateroscleróticas, el único dato demostrativo fue una RR de infarto de miocardio del 16%, en el límite de la significatividad (0,052). Sin embargo, en el subgrupo de pacientes tratados con metformina hubo una significativa RR de infarto de miocardio de un 39% (0,01) y de eventos cardiovasculares globales de un 30% (0,002)⁶⁷. En análisis subsiguiente de este mismo estudio, considerado el conjunto global de pacientes, se pudo contemplar como por cada disminución de 1% del nivel de HbA1c se producía una RR de un 37% (0,0001) de complicaciones microangiopáticas, de un 14% (0,0001) de infarto de miocardio, de un 12% (0,035) de accidentes cerebrovasculares agudos y de un 43% (0,0001) de vasculopatía periférica⁴⁰.

Por último, es de reseñar el estudio sueco DIGAMI (1997)³⁸ en el que en una población de 620 diabéticos (84% DM 2), que han sufrido recientemente un infarto de miocardio, se establecen de forma randomizada un tratamiento convencional de la diabetes o un tratamiento insulínico intensivo (infusión inicial iv. de insulina y glucosa, seguida de dosis múltiples de insulina subcutánea). A los 3,5 años de seguimiento, la mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo fue del 33%, frente al 44% en el grupo de tratamiento convencional, lo que comporta una reducción de riesgo de un 28% (0,01). Este efecto fue más pronunciado en aquellos diabéticos sin previo tratamiento insulínico y con un bajo riesgo cardiovascular (RR 51%) (0,004).

Recientemente se ha publicado el estudio Steno-2 (2003)⁶⁸, en el que se compara un tratamiento convencional con un tratamiento intensivo multifactorial (control estricto de glucemia, dislipemia, hipertensión arterial, agregación plaquetaria, microalbuminuria) en DM 2, tratando de valorar a los 7,8 años de seguimiento la repercusión cardiovascular. El tratamiento intensivo se sigue de una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular del 53%, de nefropatía del 61%, de retinopatía del 58% y de neuropatía autonómica del 63%. Es de reseñar que el término medio de descenso de complicaciones cardiovasculares macroangiopáticas, en estudios precedentes que trataban de controlar aisladamente un único factor (dislipemia, hipertensión arterial, etcétera) era de alrededor de un 25%, inferior al alcanzado en este estudio de intervención multifactorial.

¿Cuál es la causa de no existir una relación estrecha entre control glucémico estricto y desarrollo de complicaciones macrovasculares?

De los datos antes referidos, salvo prácticamente el estudio DIGAMI (1997)³⁸, no parece absolutamen-

te concluyente el efecto del control terapéutico de la hiperglucemia en la prevención de la macroangiopatía, a diferencia de lo que ocurre con la microangiopatía³⁹. A este respecto, cuando se revisan diferentes estudios de intervención terapéutica se objetiva como la morbi-mortalidad aterosclerótica se relaciona mejor con el control de la dislipemia e hipertensión arterial que con el de la hiperglucemia⁶⁹. En el UKPDS (1998)⁷⁰, en concreto, se comprueba como la «hazard ratio» para desarrollar complicaciones coronarias, cuando se compara el tercil superior con el tercil inferior de los niveles de diferentes parámetros, ésta es superior para LDL-colesterol (2,26) y tensión arterial sistólica (1,82) que para la HbA1c (1,52).

Se han esbozado diversas posibles causas para tratar de explicar porque la corrección de la hiperglucemia no se sigue a veces de una evidente reducción de riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular⁷¹, tales como: insuficiente poder estadístico y duración de algunos estudios clínicos, retraso en el establecimiento de los programas de intervención terapéutica, posible efecto cardiovascular adverso de los fármacos antidiabéticos empleados y contribución paralela al desarrollo de la patología macrovascular de otros factores concomitantes e independientes de la glucemia (dislipemia, obesidad, hipertensión arterial e inflamación) o bien el hecho de que los niveles glucémicos alcanzados no han sido lo suficientemente óptimos (7,1% en UKPDS)³⁹.

¿Cómo debe ser el tratamiento actual de la diabetes en el paciente diabético tipo 2?

Debe centrarse en los siguientes puntos.

Régimen dietético

Es imprescindible en el tratamiento de todo paciente diabético y debe conllevar fundamentalmente los siguientes *objetivos*: mantener el peso ideal del individuo y un adecuado estado nutricional, conseguir un correcto control glucémico y lipídico y prevenir o retardar el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes (microangiopatía y aterosclerosis).

Existen múltiples orientaciones dietéticas, con especial énfasis en la prevención de la enfermedad cardiovascular⁷²⁻⁷⁴.

El *aporte energético* de la dieta no debe variar del prescrito para un individuo no diabético, una vez tenidas en cuenta las variables de edad, peso corporal, actividad física y circunstancias patológicas concomitantes. En la DM 2, por la presencia frecuente de obesidad (70%), la dieta será generalmente hipocalórica; siendo una medida realista el plantear inicial-

mente una pérdida de peso entre el 5-10%, con lo que se suele ya conseguir una mejoría objetiva del control glucémico (disminución de insulinoresistencia) y lipídico. En personas muy obesas, con pobre respuesta a dietas de moderada restricción calórica (con reparto homogéneo de los diferentes principios inmediatos), puede acudir a la administración de dietas muy bajas en calorías o VLCD («very low calorie diets»). Estas VLCD proporcionan 400-800 kcal/día, con un aporte diario de 1,5 g proteínas /kg peso de alto valor biológico, 50-100 g de carbohidratos y mínimas cantidades de grasa (< 5 g).

Por lo que se refiere a la *distribución de principios inmediatos*, parece existir un común acuerdo en cuánto a que el aporte proteico debe guardar valores de un 15-20% del valor calórico total (VCT). Con respecto a la participación de los otros dos principios, se vienen defendiendo dos opciones: una más clásica que contempla la administración de un 55-60% de carbohidratos y un 30% de grasas, y otra más actual que defiende un aporte total de carbohidratos y grasas monoinsaturadas de un 60-70% (cuyo reparto depende del perfil lipídico), siendo el aporte restante como grasas saturadas y poliinsaturadas.

En lo concerniente a la ingesta de *carbohidratos*, se ha venido proponiendo la preferente utilización de aquellos alimentos que contienen carbohidratos de absorción retardada o polisacáridos (pan, legumbres, pasta, arroz...). Según las recomendaciones actuales, lo más importante en la dieta del sujeto diabético parece ser la cantidad total de carbohidratos que la componen, más que las características de los mismos.

Pese a manifestaciones en contrario⁷⁵, no existe evidencia a largo plazo de la utilidad práctica de tener en cuenta el «índice glucémico» de los alimentos a la hora de la confección de una dieta. Este «índice glucémico» parece influirse por el tipo de carbohidrato constituyente, por su textura, proceso de preparación culinaria y presencia asociada en la ingesta de otros componentes alimentarios (proteínas y grasas).

Parece aconsejable el uso de alimentos ricos en *fibra*, recomendándose un aporte diario de 25-40 g, fundamentalmente de fibra soluble (pectinas, gomas y mucílagos), que a diferencia de la fibra insoluble (celulosa, hemicelulosa y lignina) presenta una mayor actividad metabólica (mejoría del perfil glucémico posprandial y descenso de niveles de colesterol). A este respecto, debe hacerse énfasis en la ingesta de verduras, legumbres y frutas (sin pelar).

Con respecto a las *grasas* es preciso hacer determinadas consideraciones^{72,76,77}. Se recomienda emplear menos de un 10% de grasas saturadas (GS) (< 7% ante cifras de LDL-colesterol \geq 100 mg /dl), hasta un 10% de grasas poliinsaturadas (GPI), y el

resto se completará con grasas monoinsaturadas (GMI). Debe minimizarse el empleo de grasas insaturadas «trans».

Las GS son generalmente de origen animal (carnes grasas, leche entera, bollería industrial...), y en raras ocasiones de procedencia vegetal (aceite de palma y coco), presentando evidente carácter aterógeno al incrementar las partículas LDL-colesterol.

Las GPI se encuentran preferentemente en aceites vegetales (soja, girasol, maíz...) y no muestran acción aterogéna, disminuyendo LDL-colesterol e incrementando HDL-colesterol. Dentro de los ácidos grasos poliinsaturados hay que destacar los ácidos grasos omega-3, como son el ácido alfa-linolénico (aceites vegetales) y los ácidos docosahexanoico (DHA) e icosa-pentanoico (EPA) (pescados, preferentemente azules), que presentan múltiples acciones: disminución de agregación plaquetaria, reducción de tensión arterial, inhibición de síntesis de citokinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1), estabilización del músculo cardíaco (acción antiarrítmica) y acción hipotrigliceridemiante a dosis elevadas⁷⁸. Existen estudios de prevención primaria en mujeres diabéticas⁷⁹ y de prevención secundaria en población general⁸⁰⁻⁸², que comprueban como el aumento de consumo de ácidos grasos omega-3 se sigue de un descenso de la incidencia de eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Las GMI están constituidas fundamentalmente por ácido oleico. Su fuente principal es el aceite de oliva, encontrándose en menor proporción en otros aceites vegetales (colza, cacahuate) o en grasas animales (cerdo). Su acción antiaterogéna se relaciona con el descenso de los niveles de LDL-colesterol y triglicéridos y con el aumento de los niveles de HDL-colesterol...

Los ácidos grasos no saturados (especialmente monoinsaturados) en el proceso de hidrogenación para la producción de grasas sólidas (margarinas, grasas para repostería...) pueden sufrir una transformación en ácidos grasos «trans» que tienen un manifiesto carácter aterogénico y por lo cuál debe restringirse su empleo.

El aporte dietético de colesterol no debe superar los 300 mg/día, cantidad que debe ser menor en casos de cifras de LDL-colesterol \geq 100 mg /dl (menos de 200 mg /día). Más que la consideración aislada del contenido en colesterol de los alimentos, debe no obstante valorarse el contenido conjunto de colesterol y grasas saturadas de los mismos. En este sentido debe vigilarse el consumo de carnes grasas, huevos y leche entera.

Teniendo en cuenta las consideraciones precedentes, en la práctica clínica, existen estudios randomizados en los que el empleo de dietas ricas en GPI⁷⁷ o de las denominadas dieta mediterránea⁸³ y dieta india vegetariana⁸⁴ se sigue de una significativa disminución de eventos coronarios.



El *contenido proteico* de la dieta (15-20% VCT) debe disminuirse a 0,8 g/Kg peso en situaciones de nefropatía diabética establecida, defendiéndose así mismo en los últimos años una restricción moderada del mismo en casos de nefropatía diabética incipiente (microalbuminuria).

El contenido de *sal* de la dieta no deberá sobrepasar los 6 g/día, debiendo ser ajustado convenientemente ante la presencia de hipertensión arterial. No hay evidencia de claro beneficio del aporte reglamentado de determinados minerales (selenio, magnesio, zinc...) de ácido fólico (disminución de niveles de homocisteína) o de vitaminas antioxidantes⁷⁴.

Al tener en cuenta el uso de *edulcorantes*, hemos de considerar dos grupos: calóricos (sacarosa, fructosa, sorbitol y manitol) y acalóricos (sacarina, ciclamato, aspartamo y acesulfamo K). Por lo que respecta a la sacarosa es permisible su empleo, siempre y cuando la cantidad administrada se sustraiga del total de glúcidos ingeridos diariamente. El uso de fructosa, sorbitol o manitol no representa beneficio alguno con respecto a la utilización de sacarosa, pudiendo originar los dos últimos (sorbitol y manitol) ocasionalmente molestias gastrointestinales (meteorismo y diarreas). En cuanto a los edulcorantes acalóricos su utilización puede ser libre, al no haberse comprobado en humanos efectos negativos evidentes. De todos ellos, los más recomendados en la actualidad son el aspartamo (mezcla de ácido aspártico y fenilalanina) y el acesulfamo K.

Como *resumen*, y siguiendo en parte a Hu y Willett (2002)⁷², podemos realizar las siguientes recomendaciones y comentarios con respecto a la dieta a emplear en el paciente diabético (tabla V).

El cuánto al consumo de *alcohol*, éste debe limitarse por su toxicidad intrínseca, por el valor calórico sobreañadido y por la acción favorecedora de hipertrigliceridemia. En DM 2, tratadas con insulina y/o fármacos insulinosectores, puede condicionar así mismo la aparición de hipoglucemia (inhibición de neoglucogénesis hepática, nutrición inadecuada concomitante). Ajani y cols. (2000)⁸⁵, en un seguimiento durante 5,5 años de 87.938 hombres —de los cuáles 2.790 eran diabéticos— comprueban un más bajo riesgo de muertes coronarias en los que consumen una unidad de alcohol diaria, frente a los no bebedores, tanto en individuos diabéticos (RR: 0,42) como en no diabéticos (RR: 0,61). En otro estudio⁸⁶ llevado a cabo en 983 diabéticos ancianos que consumían una unidad diaria de alcohol, tras seguimiento de 12 años, se observa así mismo una reducción de riesgo de la mortalidad coronaria (RR: 0,21). Como posibles mecanismos de esta acción protectora del alcohol se han barajado los siguientes⁸⁷: aumento de HDL-colesterol, disminución de agregabilidad plaquetaria, actividad fibrinolítica o

Tabla V Consideraciones dietéticas sobre prevención cardiovascular (Hu y Willett, 2002)⁷²

- Necesidad de sustituir grasas saturadas y grasas insaturadas trans por grasas no insaturadas no hidrogenadas.
- Aumento de consumo de ácidos grasos omega-3 de origen vegetal (a. linoléico) o animal (a. docosahexanoico y a. eicosapentanoico).
- Consumo preferente de cereales integrales, frutas, verduras y nueces (grasas insaturadas).
- Existencia de determinados aspectos no clarificados:
 - Cantidades óptimas de grasas monoinsaturadas frente a grasas poliinsaturadas.
 - Balance entre ácidos grasos omega-6 y omega-3.
 - Cantidad y fuente de proteínas.
 - Efecto beneficioso de minerales (calcio, magnesio, zinc...), esteroides vegetales, ácido fólico y vitaminas antioxidantes.

contenido de sustancias antioxidantes. En cuánto a la repercusión del consumo de alcohol sobre el metabolismo hidrocarbonado, es preciso reseñar el trabajo de Davies y cols. (2002)⁸⁸ que comprueban como la ingesta diaria de dos unidades de alcohol se acompaña, en mujeres posmenopáusicas no diabéticas, de un aumento de la sensibilidad insulínica y de una disminución de los niveles basales de insulina y de triglicéridos. Como resumen, y en relación con la posible acción preventiva cardiovascular, no existiría inconveniente —en ausencia de contraindicaciones— de permitir la toma de una unidades diaria de alcohol (15 g/día) en mujeres y de dos unidades en hombres.

Ejercicio físico

El ejercicio físico favorece el consumo de glucosa por el músculo, debido a que la contracción muscular aumenta localmente el flujo sanguíneo capilar e incrementa el número de transportadores de glucosa (Glut-4), a lo que se añade una mejoría de la sensibilidad insulínica (activación de la glucogenosintetasa y de enzimas glucolíticas)^{89,90}.

En el paciente con DM 2 la práctica aislada de ejercicio físico puede resultar útil para el control glucémico. Realizado después de las comidas ayuda a mejorar las glucemias posprandiales y en individuos tratados con insulina o fármacos insulinosectores (sulfanilureas, miglitinidas) tiende a disminuir sus necesidades diarias, al tiempo que como contrapartida puede favorecer la presencia de hipoglucemia.

De más interés que el ejercicio físico esporádico es la práctica de «programas de ejercicio físico»⁹¹,

efectuados de forma reglada y supervisada de acuerdo con un plan prefijado: valoración física previa del paciente, intensidad y duración controlada (3-5 veces/semana), de naturaleza preferentemente aeróbica (adición opcional de ejercicios de resistencia)...

Parece comprobada la eficacia de estos «programas» en la DM 2⁸⁹⁻⁹¹, a nivel de los siguientes aspectos: mejoría de tolerancia hidrocarbonada e insulinoresistencia, descenso de concentraciones de colesterol y triglicéridos y aumento de concentraciones de HDL-colesterol (oxidación de AGL a nivel mitocondrial, aumento de actividad de lipoproteinlipasa y disminución de actividad de lipasa hepática y proteína transferidora de ésteres de colesterol⁹²), incremento de fibrinólisis, disminución de peso y tensión arterial (aumento de actividad de endotelial de sintetasa NO⁹³), mejoría de la función cardíaca, liberación de endorfinas y aumento del tono psíquico y vital. En un metaanálisis realizado por Boule y cols. (2002)⁹⁴, y en el que se examinan 14 ensayos (11 randomizados) de duración mínima de 8 semanas y que abarca a 504 diabéticos de edad media de 55 años, se objetiva un descenso significativo de la HbA1c de 8,31% a 7,65%.

En la práctica clínica parece evidente el efecto protector del ejercicio físico en población no diabética⁹⁵ y diabética⁹⁶⁻⁹⁹, en relación con la prevención de la enfermedad cardiovascular... Así Hu y cols. (2001)⁹⁶, tras 14 años de observación de 5.125 mujeres diabéticas, comprueban como la actividad física se sigue de un descenso de riesgo de eventos cardiovasculares (reducción de un 45% en el quintil de actividad más alto). Posteriormente, Tanasescu y cols. (2003)⁹⁷, en el seguimiento durante 12 años de 2.803 hombres diabéticos, confirman asimismo como el ejercicio físico habitual (un simple paseo de 4-7 veces /semana) se acompaña de una reducción significativa del riesgo de enfermedad cardiovascular y de mortalidad coronaria y total. Por último, Gregg y cols. (2003)⁹⁸ comprueban en población diabética adulta, tras un período de observación de ocho años, como la simple acción de pasear 2 horas / semana previene una muerte anual por cada 61 individuos.

Como potenciales efectos adversos del ejercicio físico^{90,91}, independientemente de las hipoglucemias antes reseñadas, es preciso considerar los siguientes: cardiovasculares (arritmias, insuficiencia coronaria aguda, aumento tensión arterial, hipotensión ortostática post-ejercicio), hemorragias o desprendimientos retinianos, aumento de proteinuria (nefropatía diabética), y desarrollo de úlceras plantares (neuropatía somática). En vista de estas circunstancias, antes de recomendar la práctica de un «programa de ejercicio físico», es necesario que el paciente diabético se someta a la oportuna evaluación metabóli-

ca (control glucídico y lipídico) y cardiovascular (tensión arterial, ECG basal o post-esfuerzo), examen neurológico y exploración de extremidades inferiores, estudio de fondo de ojo y determinación de capacidad de ejercicio (consumo de oxígeno).

Pese a su indudable interés, y a las múltiples recomendaciones al respecto^{91,100}, la realidad de la asistencia sanitaria actual y las circunstancias de la vida cotidiana puede hacernos pensar que es difícil la cumplimentación de programas reglados de ejercicio físico. A pesar de todo no olvidemos, conforme se deduce de estudios antes comentados^{97,98}, como la simple práctica de un paseo durante 30 minutos/día puede resultar útil en la prevención de la morbi-mortalidad cardiovascular¹⁰¹.

Otro aspecto a considerar en el cambio de estilo de vida es el referente al *tabaco*. Al igual que en la población normal, en la población diabética parece confirmado que el tabaquismo condiciona un incremento de complicaciones cardiovasculares^{102,103}. En el Nurses' Health Study (2002)¹⁰³ se objetiva como el riesgo relativo para desarrollar patología coronaria es de 1,66 (1,1-2,52) en diabéticas tipo 2 fumadoras de 1-14 cigarrillos/día, y de 2,68 (2,07-3,48) en aquellos que fuman \pm 14 cigarrillos /día, siendo el riesgo de coronariopatía atribuible al tabaco de un 19%. Desde el punto de vista metabólico, se ha comprobado como el tabaco aumenta la resistencia insulínica en la DM 2¹⁰⁴.

Tratamiento farmacológico

Antidiabéticos orales (AO)

a) Fármacos insulinosecretores

– Sulfanilureas (SU)

Son fármacos derivados de un núcleo acivo benceño-sulfanilureico. Pueden agruparse en sulfanilureas de primera (tolbutamida, clorpropamida, acetohexamida, tolazamida), segunda (glibenclamida, gliclazida, glibornurida, gliclazida, gliquidone) y tercera generación (glimepirida); siendo las de segunda y tercera generación las más empleadas, y a las cuáles vamos fundamentalmente a referirnos (tabla VI).

Por lo que respecta a la *farmacocinética y farmacodinamia* de las SU son de referir las siguientes propiedades¹⁰⁵⁻¹⁰⁹. Administradas por vía oral, la absorción intestinal puede interferirse por la presencia de hiperglucemia. La excreción se realiza por vía renal o bien de forma mixta por vía renal y biliar, previa transformación en metabolitos activos o inactivos a nivel hepático. Las SU de 1ª generación se ligan a proteínas plasmáticas (88-99%), compitiendo en su unión con determinados fármacos, al tiempo que las

**Tabla VI Tipos de antidiabéticos orales**

<i>Tipos antidiabéticos orales</i>	Vida media (hrs.)	Duración efecto (hrs.)	Dosis diaria (mg.)	Nº tomas	Mecanismo acción
SULFONILUREAS					
• Glimepirida	10-12	10-20	1-8	1-2	Insulinosecretor
• Gliclazida retard	16	24	30-120	1	
• Glipizida	2-4	12-16	2,5-15	3	
GLINIDAS					
• Repaglinida	1	2-6	1,5-12	3	Insulinosecretor
• Nateglinida	1	2-6	180-360	3	
BIGUANIDAS					
• Metformina	6	6-12	850-2.550	1-3	1º Neoglucogénesis hepática ↓ 2º Utilización periférica glucosa ↑
INHIBIDORES GLUCOSIDASAS					
• Acarbosa	2-3	4	150-300	3	Absorción glucosa ↓
• Miglitol	2-3	4	150-300	3	
GLITAZONAS					
• Rosiglitazona	3-4	12-14	4-8	1-2	1º Utilización periférica glucosa ↑ 2º Neoglucogénesis hepática ↓
• Pioglitazona	9	24	15-45	1	

SU de 2ª y 3ª generación presentan una escasa unión. La vida media oscila de 2-4 horas (glipizida) a 12-16 horas (glimepirida, gliclazida retard), variando la duración de acción de 12 a 24 horas. La persistencia de valores plasmáticos elevados de SU puede producir a largo plazo una desensibilización de su actividad, por disminución del número de sus receptores a nivel pancreático («down-regulation»).

Por lo que se refiere al *mecanismo de acción*, estos fármacos actúan aumentando la liberación de insulina pancreática. Para ello se unen, a través de determinadas subunidades reguladoras (SUR-1), a un receptor sito en la membrana de la célula beta en íntima relación con los canales de K⁺ (ATP dependientes)¹¹⁰. Esta unión provoca un cierre de los mismos con apertura ulterior de los canales de Ca⁺⁺, lo que aumenta el contenido intracelular de este ion y trae como consecuencia la exocitosis insulínica. Se ha descrito así mismo la existencia de receptores de SU en cerebro, miocardio y células musculares lisas. A nivel miocárdico, se ha especulado con que estos fármacos podrían comprometer la adaptación cardíaca compensadora a la isquemia y favorecer por ende el desarrollo de complicaciones cardiovasculares¹⁰⁶.

Las SU, como drogas insulinosecretoras, estarían *indicadas* en la DM 2 con función residual de la célula beta, con arreglo a las siguientes circunstancias: comienzo de la diabetes después de los 30 años, duración de la diabetes menor de 5 años, peso normal o moderada obesidad, no control metabólico previo con dieta y ejercicio físico o glucemia basal ≥ 250 mg/dl¹⁰⁵. Se contraindica su empleo en diabetes tipo 1 y en diabetes pancreopriva, así como ante la concomitancia de embarazo, cirugía mayor, infecciones severas, estrés, traumatismos, hepatopatía o nefropatía manifiestas, desnutrición y reacciones alérgicas adversas.

En el momento actual las SU más utilizadas son la glibenclamida, glipizida, gliclazida y glimepirida. Se administran en 1 a 3 dosis diarias, dependiendo de su perfil de acción, consiguiéndose un evidente descenso de la glucemia (basal y posprandial) y de la HbA1c (1-2%). La glibenclamida por la mayor proclividad a hipoglucemias es en la actualidad poco recomendable. La glipizida se emplea a dosis de 2,5-15 mg/día; pudiendo, por su corta duración de acción, administrarse en varias tomas antes de cada comida. La gliclazida (2-3 tomas/día) o la gliclazida retard (1 toma/día), junto a su actividad hipoglucemiante parecen actuar así mismo contrarrestando el

estrés oxidativo (acción «scavenger» sobre radicales libres). La glimepirida (1-8 mg/día) condiciona un menor hiperinsulinismo endógeno y por ende menor incidencia de hipoglucemias que la glibenclamida, al tiempo que por su perfil farmacológico puede administrarse a veces en dosis única diaria.

Entre los *efectos secundarios* del uso de las SU^{108,109}, el principal es la hipoglucemia, siendo los fármacos que más la producen la clorpropamida (duración de efecto) y la glibenclamida (potencialidad farmacológica). Sigue en importancia el incremento de peso, derivado del hiperinsulinismo endógeno que condicionan. De manera excepcional pueden surgir alteraciones cutáneas (prurito, dermatitis exfoliativa), hematológicas (agranulocitosis, anemia hemolítica, trombopenia), digestivas (náuseas, colestasis), tiroideas (acción bociógena) vasomotoras (efecto «seudoantabus» por clorpropamida), e hidroelectrolíticas (hiponatremia dilucional por clorpropamida). No ha podido confirmarse una mayor morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes tratados con SU³⁹.

El tratamiento de la DM 2 con sulfanilureas, al igual que ocurre con el empleo de otros AO, puede seguirse con el tiempo de una falta de respuesta terapéutica (fracaso secundario). La tasa anual de estos fracasos, que pueden ser permanente o transitorios, es de un 5% y pueden obedecer a diversas causas relacionadas con la historia natural de la DM 2 (fracaso progresivo de la célula beta, diabetes tipo LADA («latent autoimmunity diabetes adulthood»), empeoramiento de la insulinoresistencia), con el propio paciente (ganancia de peso, fracaso de la dieta, inactividad física, estrés o enfermedades intercurrentes) o con el tratamiento instaurado (taquifilaxia, dosis inadecuada o absorción alterada de SU, administración simultánea de drogas diabéticas..)¹⁰⁵.

– Glinidas

Pertencen a este grupo la *repaglinida* (derivado carbamyl-metil del ácido benzoico) y la *nateglinida* (derivado de D-fenilalanina)^{60, 106, 107, 109, 111}. En la actualidad se encuentra en fase de ensayo clínico, la miglitinida.

Su acción es insulinosecretora¹¹¹, al ligarse a receptores específicos de la membrana de la célula beta pancreática (independientes de los existentes para las SU) y favorecer ulteriormente el cierre de los canales de K⁺ (ATP dependientes). Actúan estimulando la fase precoz de secreción insulínica, mostrando un más rápido comienzo de acción y una menor duración de actividad que las sulfanilureas⁶⁰, por lo cuál resultan muy útiles en el control de la hiperglucemia posprandial.

Su indicación terapéutica es similar a las sulfanilureas. Dada su corta vida media se emplean en tres dosis diarias preprandiales, permitiendo una mayor flexibilidad en los horarios de comidas y en ocasiones el «olvido» de una de ellas. El rango de dosis diaria es de 3-12 mg (repaglinida) y 180-360 mg (nateglinida).

Por lo que se refiere a su efectividad, la repaglinida produce descensos de la HbA1c, similares a los conseguidos con las SU (1-2%), al tiempo que son menores con la nateglinida (0,5-1%)¹⁰⁷. Las glinidas presentan parecidos efectos secundarios a los referidos para las SU, como son la aparición de hipoglucemia y el aumento de peso.

b) Fármacos insulinosensibilizadores

– Biguanidas

Derivadas de un núcleo común biguanidínico, comenzaron a emplearse en clínica hace cincuenta años la fenformina, metformina y buformina^{109,112-114}. Dejando a un lado su presunta acción favorecedora de morbilidad y mortalidad cardiovascular (UGDP, 1971)¹¹⁵, no confirmada con posterioridad, en 1977 es proscrito por la FDA (USA) el uso de biguanidas como consecuencia de la aparición de casos aislados de acidosis láctica por fenformina (se comprobó después su mala indicación terapéutica). En Europa se siguieron empleando la metformina y buformina, y en USA se restableció nuevamente en 1995 el empleo de metformina. (biguanida con menor acción lactacidógena). En la actualidad este fármaco es prácticamente la única biguanida utilizada.

El *mecanismo de acción* de la *metformina* radica fundamentalmente en la inhibición de la neogluco-genesis hepática y en menor término en el incremento de la utilización periférica de glucosa a nivel muscular¹¹³. Se trata en realidad de un fármaco «normoglucemiante», no hipoglucemiante. Una vez absorbida, no se liga a proteínas plasmáticas y se excreta inalterada por orina sin previa metabolización hepática. Su vida media es de 2-5 horas y la duración de actividad se extiende a unas 12 horas. A nivel renal, sufre un proceso de filtración glomerular y de secreción tubular proximal que puede verse interferido por la administración simultánea de cimetidina.

Las *indicaciones terapéuticas* son similares a las de las SU, siendo un fármaco de primera elección en el tratamiento del diabético obeso tipo 2. Su empleo en este tipo de pacientes, independientemente de la consecución del oportuno control glucémico, se sigue a largo plazo de una disminución del desarrollo de complicaciones ateroscleróticas y microangiopáticas, así como de la mortalidad global relacionada con la diabetes (UKPDS, 1998)⁶⁷. En cuanto a las po-



sibles *contraindicaciones*^{108,109,113} para su administración están la insuficiencia renal (creatinina plasmática > 1,4 mg/dl), hepatopatía crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, sepsis, embarazo, lactancia, historia de etilismo, administración de contrastes iodados intravenosos (fracaso renal) y cirugía. Con respecto al uso en diabéticos ancianos, la edad *per se* no constituye una contraindicación absoluta, a no ser que exista insuficiencia renal o alguno de los factores antes enumerados.

Por lo que se refiere a su uso clínico^{107,108,112,113}, la metformina se emplea a dosis de 850 mg. —dos o tres veces /día—, consiguiéndose un descenso de la glucemia basal de 60-70 mg / dl y de la HbA1c de 1-2%, al tiempo que no aumenta o bien disminuye la insuliniemia plasmática. Ejerce así mismo una acción directa sobre el metabolismo lipídico, descendiendo los niveles de triglicéridos (20-25%) y de colesterol plasmático (5-10%), junto con una comprobada acción fibrinolítica (disminución PAI-1). A diferencia de los fármacos insulinosecretores su administración se sigue de disminución o no variación del peso del individuo.

Como *efectos secundarios*¹¹³, el más frecuentemente descrito (hasta un 20% de casos) son las molestias gastrointestinales (sabor metálico, náuseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal). La acidosis láctica, complicación más grave si bien muy poco frecuente, surge en presencia de patologías que pueden conducir a hipoxia (sepsis, insuficiencia cardíaca congestiva, etilismo, neumopatía crónica...) o en presencia de insuficiencia renal aguda o crónica. Se han descrito casos aislados de anemia perniciosiforme por interferencia en la absorción intestinal de vitamina B₁₂.

– Glitazonas

Proceden de un núcleo común «thiazolidine-2,4 diona», empleándose en la actualidad la rosiglitazona y pioglitazona. La troglitazona fue retirada del mercado por toxicidad hepática grave.

Se trata de fármacos «insulinosensibilizadores»^{107,109,114} que actúan a través de su unión a receptores nucleares PPAR-gamma («peroxisome proliferator-activated receptors»), facilitando la transcripción de determinados genes que intervienen en la síntesis de proteínas o enzimas que participan en los metabolismos hidrocarbonado y lipídico. A nivel de tejido graso estimulan la diferenciación adipocitaria (incremento de adipocitos pequeños), al tiempo que disminuyen la liberación de ácidos grasos libres, leptina, resistina y TNF- α y aumentan la producción de adiponectina. Estas circunstancias conllevan como efecto final a una disminución de la liberación hepática de glucosa y especialmente a un aumento de su utilización periférica por el músculo.

Una vez administradas, la rosiglitazona y pioglitazona presentan duraciones de acción respectivas de 12 a 24 horas. Se ligan a proteínas séricas (98%), siendo superior la excreción renal de metabolitos en el caso de la rosiglitazona. Esta glitazona se suele emplear en dos tomas diarias (4-8 mg/día) y la pioglitazona en toma única (15-45 mg /día).

No está admitido en nuestro país su uso como monoterapia. Se utilizan con preferencia en diabéticos tipo 2 obesos, asociadas a metformina¹¹⁶ o a fármacos insulinosecretagogos¹¹⁷. No se recomiendan en pacientes con hepatopatía e insuficiencia cardíaca (clases III-IV NYHA).

Las glitazonas disminuyen los niveles glucémicos basales (30-50 mg /dl) y la HbA1c (0,5-1,2%)¹⁰⁷. Con respecto al metabolismo lipídico, la pioglitazona disminuye los niveles de triglicéridos y aumenta discretamente los de HDL-colesterol, al tiempo que la rosiglitazona muestra una leve elevación de LDL-colesterol (si bien a expensas de partículas «grandes» menos aterogénicas) y apenas modifica la tasa de triglicéridos¹⁰⁷⁻¹⁰⁹.

En cuanto a efectos secundarios, es preciso recordar la posible presencia de edemas (empeoramiento de insuficiencias cardíacas) y un aumento discreto de peso (con posible disminución relativa de la grasa visceral)¹¹⁸. Por lo que se refiere a una presunta acción hepatotóxica de la pioglitazona o rosiglitazona, no parece objetivarse un incremento significativo en los niveles de transaminasas en comparación con el uso de placebo.

c) Inhibidores de alfa-glucosidasas intestinales (IAG)

Se emplean en clínica dentro de este grupo, la *acarbosa* (pseudotetrascárido de origen microbiano) y el *miglitol* (derivado de la deoxynojirmicina)^{60,107-109,119}.

La acción fundamental de estos compuestos radica en una disminución de la absorción intestinal de glucosa como consecuencia de una alteración en la digestión intestinal de carbohidratos. Actúan inhibiendo competitivamente la unión de las alfa-glucosidasas intestinales a los diferentes oligosacáridos y disacáridos, a nivel de la mucosa yeyuno-ileal¹¹⁹. Parece haberse también comprobado un aumento de la insulinosensibilidad¹²⁰. La acarbosa se absorbe en un 0,5-1,7%, al tiempo que el miglitol lo hace en su casi totalidad, eliminándose inmodificado por vía renal.

El empleo de los IAG se sigue de un descenso predominante de la glucemia posprandial (50 mg/dl), y en menor medida de la glucemia basal, como posible consecuencia de una mejoría de la glucotoxicidad al corregirse la primera. La HbA1c suele descender en un valor medio de 0,5-1%. Se

acompañan de una discreta disminución de la insulínemia y de los triglicéridos plasmáticos, no encontrándose variaciones del peso corporal¹⁰⁷.

Los IAG están indicados como monoterapia en diabéticos tipo 2, con glucemias basales discretamente elevadas e hiperglucemias posprandiales, o bien en terapia combinada asociados a otros AO. Son útiles en diabéticos ancianos, en donde el empleo de SU puede favorecer la presencia de hipoglucemias y puede estar contraindicada a su vez la administración de metformina. No se recomienda su uso en pacientes con patología gastrointestinal (enfermedad inflamatoria intestinal, obstrucción intestinal parcial, úlceras colónicas, gastroparesia...), embarazo, lactancia y cirrosis hepática¹¹⁹.

La acarbosa y miglitol se comienzan a administrar en tres dosis diarias de 25 mg, antes de las principales comidas, para luego ir incrementándose progresivamente hasta tres dosis diarias de 100 mg.

Dentro de los efectos secundarios de los IAG están la presencia de flatulencia, meteorismo, molestias abdominales y diarreas (20% pacientes). Estas molestias son menores con el empleo inicial de dosis bajas de fármaco y suelen disminuir progresivamente a lo largo del tratamiento. No se ha descrito malabsorción de carbohidratos a largo plazo.

La utilización de acarbosa o miglitol, como monoterapia, no produce hipoglucemia ya que se trata de un fármaco normoglucemiante. En terapia asociada con insulina o antidiabéticos orales insulinosecretagogos (sulfanilureas y glinidas), al presentarse ocasionalmente hipoglucemias, éstas deberán controlarse con el empleo de glucosa pero no con sacarosa (los IAG inhiben su transformación a glucosa).

Insulina

Desde su descubrimiento en 1921 por Banting y Best, viene empleándose la insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus. En un principio se utilizaban insulinas de procedencia bovina o porcina, en especial ésta última, diferenciable únicamente de la insulina humana en el aminoácido 30 de la cadena B (alanina en vez de treonina). Posteriormente partiendo de la insulina porcina, y a través de un proceso de transpeptidación del citado aminoácido 30B, se obtuvieron las denominadas insulinas humanas semisintéticas. En la actualidad, la totalidad de insulinas utilizadas son las conocidas como insulinas humanas biosintéticas, fabricadas por técnicas de recombinación genética a partir de cultivos de bacterias (*E. Coli*) o levaduras.

Hace aproximadamente una década comienzan a emplearse «análogos de insulina de acción rápida», tales como la insulina lispro o LysB28-ProB29 (inter-

cambio en las referidas posiciones de los aminoácidos lisina y prolina) y la insulina aspart o AspB28 (intercambio de prolina por ácido aspártico)^{121,122}. Estos análogos presentan idéntica potencia hipoglucemiante que la insulina humana regular, así como similar unión a receptores e inmunogenicidad. La diferencia sustancial radica en la menor capacidad de autoasociarse sus formas monoméricas para formar dímeros y hexámeros, con lo cuál una vez administrados subcutáneamente se absorben con más rapidez, mostrando un pico insulínico más precoz (1 hora) y elevado, junto con una menor duración de actividad (4 horas) que la insulina regular. Su uso clínico ha demostrado una mayor efectividad para controlar la hiperglucemia posprandial, así como la existencia de una menor frecuencia de hipoglucemias posprandiales tardías o nocturnas.

Tenemos también a disposición en la actualidad un «análogo de insulina de acción retardada», tal es la insulina glargina (21A-Gly, 31B-Arg, 32B-Arg), con una duración de actividad superior a la insulina NPH y de carácter más uniforme y sostenido (ausencia de «picos»)¹²².

a) *Formas de administración:* En la práctica clínica habitual la insulina se administra por vía subcutánea mediante jeringuillas clásicas o «plumas» desechables o permanentes (cartuchos sustituibles); acudiéndose en situaciones de descompensación metabólica a la vía intravenosa, mediante el empleo de *sistemas de infusión* o bien adicionando la insulina a los sueros a perfundir. La vía intraperitoneal se ha empleado a veces en diabéticos sometidos a diálisis peritoneal crónica ambulatoria, añadiendo la insulina al líquido de diálisis. Otras posibles vías alternativas —en fase experimental— son la oral, nasal, transcutánea y especialmente la inhalatoria (pulmonar) que parece haber mostrado resultados esperanzadores¹²³.

En otro orden de cosas es preciso reseñar como desde hace años se vienen utilizando en clínica los denominados «*sistemas de infusión continua de insulina*». Se trata de *sistemas «abiertos»* o «*bombas de infusión*», en los que la dosis de insulina que se va a administrar es programada por el propio paciente, de acuerdo con el resultado del autocontrol glucémico domiciliario. Estos sistemas pueden ser portátiles o implantables.

Los sistemas portátiles de infusión intravenosa se emplean exclusivamente en casos de emergencia (cetosis diabética, situaciones hiperosmolares o cirugía), siendo las *bombas de infusión subcutánea de insulina (BIS)* las más empleadas en el tratamiento habitual de la diabetes¹²³.

Las BIS están basadas en la administración continua de una dosis basal de insulina (50% dosis diaria) en forma de uno o varios ritmos diarios, suplementada con el empleo de «bolos» preprandiales de



acuerdo con los controles glucémicos del paciente. Este sistema es alternativo al uso convencional de insulina subcutánea en dosis múltiples, si bien a veces es más fácil obtener con el mismo un adecuado control metabólico.

Las BIS sólo deben usarse en individuos que pueden recibir una supervisión continuada por parte de un equipo sanitario experimentado. De utilización preferente en diabéticos tipo 1, se puede emplear en algún diabético tipo 2 cuando con dosis múltiples de insulina no puede alcanzarse un adecuado control glucémico...

Algunos grupos vienen adquiriendo experiencia y resultados positivos con la administración de insulina mediante el uso de bombas de infusión intraperitoneal (BIP), implantadas en tejido subcutáneo abdominal y con el catéter abocado a peritoneo.

b) *Preparados insulínicos*: Con respecto a la duración de acción, tras su administración subcutánea, las insulinas se clasifican en insulinas de acción rápida (insulinas lispro o aspart e insulina regular), intermedia (insulinas NPH, NPL y lenta), prolongada (insulinas ultralenta, y glargina) y bifásica (mezclas de insulinas rápida e intermedia)^{124,125} (tabla VII). Las insulinas NPL y NPA son insulinas de acción intermedia que derivan de la unión de un análogo rápido (insulina lispro o aspart) a protamina, siendo su duración de acción discretamente inferior a la de la insulina NPH.

Independientemente de las mezclas fijas de insulinas comercializadas (insulinas bifásicas), el paciente puede acudir a la mezcla manual individual de una insulina de acción rápida (regular o análogo)

con una de acción intermedia (NPH o NPL), según sus propias necesidades. Las insulinas comercializadas premezcladas son más cómodas de utilización para el paciente y conllevan una mayor exactitud de dosificación, si bien tienen el inconveniente de la dificultad de adaptarse los porcentajes fijos de ambos tipos de insulina a las necesidades insulínicas diarias, cambiantes en cada individuo según diferentes circunstancias. No obstante, en el paciente con DM 2 esto presenta menos problemas ya que las variaciones de las dosis diarias de insulina suelen ser menores que en la DM 1.

Una vez inyectada la insulina en tejido subcutáneo, la absorción puede influirse por diversos factores, tales como: asociación y disociación molecular (análogos de insulina), agentes retardantes, características físicas de la insulina (volumen, concentración, dosis), lugar de administración (abdomen, brazo o muslo), factores locales (profundidad del pinchazo, temperatura, masaje o ejercicio, presencia de lipodistrofia, degradación enzimática subcutánea), tabaco, situaciones de hipoglucemia y cetoacidosis.

c) *Indicaciones de la insulino terapia*: Existe indicación absoluta de su empleo en la DM 1, al tiempo que por lo que respecta a la DM 2 se recomienda su utilización en las siguientes situaciones¹²⁴⁻¹²⁶.

- Control metabólico inadecuado con dieta y AO. Puede emplearse entonces de forma aislada o asociada a AO.
- En presencia de hepatopatía, nefropatía, alergia a AO o desnutrición...
- Presencia de embarazo.

Tabla VII Tipos de insulinas

Tipos de insulinas	Inicio actividad (hrs.)	Pico actividad (hrs.)	Duración actividad (hrs.)
RÁPIDA			
• Análogo (lispro, aspart)	0,25-0,5	1	2-4
• Regular	0,5-1	2-4	5-7
INTERMEDIA			
• NPH	2-3	6-8	12-16
• NPL	1-2	5-7	11-15
• Lenta	2-3	7-9	12-18
PROLONGADA			
• Ultralenta	2-3	10-12	16-20
• Glargina	1-2	no pico	24
Insulinas bifásicas premezcladas			
• Regular + NPH (10 / 90, 20 / 80, 30 / 70, 40 / 60, 50 / 50).			
• Lispro + NPL (25 / 75, 50 / 50).			
• Aspart + NPA (30/70).			



- Existencia de situaciones hiperosmolares no cetóticas o de cetosis diabética.
- Presencia de circunstancias potencialmente descompensadoras de la diabetes (cirugía, traumatismos, infecciones, corticoterapia, endocrinopatías coninsulares).
- En sujetos con diabetes tipo LADA, teniendo en cuenta que parece tratarse de una DM 1 de evolución lenta.

d) *Pautas de insulino terapia*^{124,125}: Las pautas de una *dosis única* de insulina de acción intermedia (NPH) o prolongada son escasamente útiles. No obstante, en diabetes metabólicamente leves, con cierta reserva pancreática de insulina, la administración de una dosis de insulina en cena, que inhibe la liberación hepática nocturna de glucosa, puede ayudar a controlar la hiperglucemia basal; al tiempo que la hiperglucemia posprandial se neutralizará con la secreción insulínica residual.

En un gran porcentaje de DM 2 son útiles las pautas de *dos dosis* de insulina. Se suelen emplear dos dosis de insulina intermedia (desayuno y cena), sólo o asociada a insulina regular o análogo insulínico de acción rápida (insulina aspart o lispro), en un porcentaje inicial aproximado de 70:30.

Cuando no se obtenga un buen control metabólico de la diabetes puede acudir al empleo de una pauta de dosis múltiples de insulina (3 ó 4). Con ellas se trata de conseguir una correcta insulinización basal (insulina prolongada o intermedia) y una oportuna insulinización posprandial (insulina rápida o análogo rápido). En este sentido constituye una pauta útil la administración de insulina glargina al acostarse, junto con el empleo de tres dosis preprandiales de insulina aspart o lispro (desayuno, comida y cena).

En circunstancias aisladas, en el contexto de un programa de insulino terapia intensiva, puede ser planteable el empleo de bombas de infusión subcutánea de insulina (BIS).

En la tabla VIII se resumen las pautas más útiles en el tratamiento de la DM 2.

e) *Complicaciones de la insulino terapia*^{121,124,125}: La complicación más importante es la hipoglucemia, condicionada por diversos factores: administración excesiva de insulina, modificaciones de su farmacocinética por alteraciones de la absorción (aplicación local de calor, masaje o realización de ejercicio en la zona de inyección...), disminución de las necesidades y/o aumento de su sensibilidad (hipotiroidismo, Addison, panhipopituitarismo), consumo de glucosa por vía no dependiente de la insulina (ejercicio físico), alteraciones en el aporte alimentario y en la absorción de nutrientes (dieta inadecuada, presencia de vómitos o diarreas, o gastroparesia por neuropatía autonómica...) y administración de fármacos o drogas (salicilatos, alcohol). Es de destacar así mismo el aumento de peso, especialmente con el empleo de programas de insulino terapia intensiva.

Mucho menos frecuentes son otros tipos de manifestaciones:

- a) *No inmunológicas*: infecciones locales (*Mycobacterium chelonae*), lipodistrofias hipertróficas (acción lipogénica local), alteración temporal de la refracción ocular (presbicia insulínica) y edemas maleolares o palpebrales transitorios (especialmente en diabetes tipo 1).
- b) *Inmunológicas*: reacciones inflamatorias y/o alergias locales (hipersensibilidad inmediata o retardada) o sistémicas, lipodistrofias atróficas y resistencia insulínica. Estas complicaciones son excepcionales con las insulinas humanas que se utilizan en la actualidad.

Terapia combinada

El tratamiento del diabético tipo 2, tanto con sulfonilureas como con otros AO, se sigue con el pa-

Tabla VIII Pautas de insulino terapia recomendables en DM 2

Pautas	Desayuno	Comida	Cena	Acostarse
1 ^a	NPH		NPH	
2 ^a	NPH + Análogo@		NPH + Análogo*	
3 ^a	NPH + Análogo	Análogo	NPH + Análogo*	
4 ^a	NPH + Análogo	NPH + Análogo	NPH + Análogo*	
5 ^a	Análogo	Análogo	Análogo	Glargina

@ Análogo insulina rápida (lispro o aspart).

* En alguna ocasión, puede ponerse el Análogo de Insulina Rápida (lispro o aspart) en cena y la insulina NPH al acostarse.



so del tiempo de una falta de respuesta terapéutica (fracaso secundario) (UKPDS)¹²⁷, lo que lleva a la consideración de tres posibles alternativas de tratamiento: instauración de terapia insulínica, terapia combinada de AO y o asociación de AO a insulina¹²⁸.

A continuación vamos a hacer una breve referencia a la terapia combinada con AO y posteriormente a la terapia combinada de AO e insulina.

a) *Terapia combinada con AO*: Suele emplearse ante el fracaso de monoterapia con AO, si bien se ha planteado así mismo la asociación inicial de AO como terapia inicial de la DM 2, siendo las posibles *ventajas* de este último planteamiento las siguientes:

- Potenciación de efectividad, al actuar estos fármacos por mecanismos de acción complementaria (insulinosecretor, insulinosensibilizador o disminuidor de la absorción intestinal de glucosa) o al corregir simultáneamente la hiperglucemia basal (sulfanilureas, metformina, glitazonas) y la posprandial (inhibidores glucosidasas intestinales, glinidas).
- Menos efectos secundarios, ya que al emplearse como terapia precoz no ante un «fracaso secundario», suelen administrarse a dosis más bajas.
- Retraso del comienzo de la insulinoterapia.

Por lo que se refiere a las pautas terapéuticas a emplear^{107,109,128}, las más utilizadas y racionales son sulfanilureas + metformina / glinidas + metformina; si bien puede acudir a otras asociaciones (sulfanilureas + IAG / metformina + glitazonas / sulfanilureas + glitazonas). Ocasionalmente pueden llegar a utilizarse tres fármacos (sulfanilureas + metformina + IAG).

b) *Terapia combinada de AO e insulina*: La insulina se ha asociado a todos los tipos de AO en el tratamiento de la DM 2^{124, 128}. La pauta más empleada hasta la actualidad ha sido la asociación de insulina a sulfanilureas, que comparada con la insulinoterapia aislada consigue un idéntico control metabólico, pero induce un discreto menor incremento de peso y una disminución de las necesidades insulínicas. No obstante la pauta más efectiva parece ser la asociación de insulina a metformina, ya que consigue un buen control metabólico sin acompañarse de incremento ponderal. No parece indicada la asociación de insulina a glitazonas (desarrollo de edemas).

En este tipo de terapia combinada puede administrarse una dosis de insulina NPH o insulina glargina en cena (inhibe la liberación hepática nocturna de glucosa) y durante el día se emplearán los AO en dos o tres tomas.

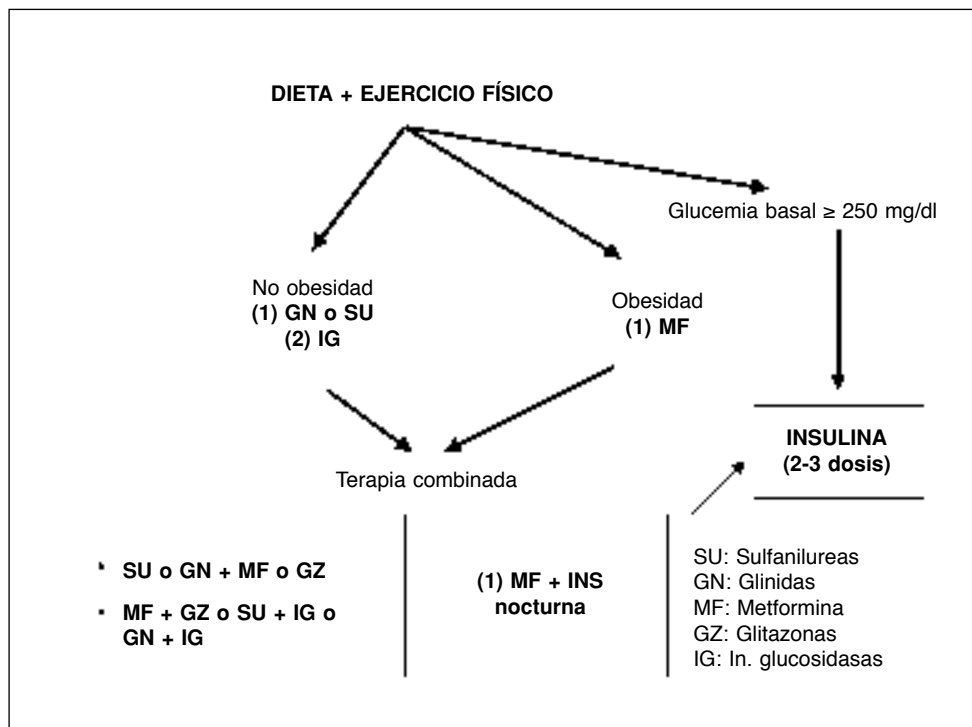


Figura 5.—Estrategia terapéutica en la diabetes mellitus tipo 2.

¿Cuál es la estrategia terapéutica a establecer en el control de la hiperglucemia en el diabético tipo 2?

Ante la presencia de sintomatología cardinal (poliuria, astenia, polidipsia, etc.) y/o glucemia > 250 mg /dl se acudirá al tratamiento con insulina. En los demás casos, si se trata de un paciente obeso se pueden emplear biguanidas (metformina) y si se trata de un paciente no obeso podemos comenzar con el uso de sulfanilureas o repaglinida; o bien de inhibidores de alfa-glucosidasas intestinales en circunstancias de pacientes diabéticos con glucemia basal discretamente elevada e hiperglucemia posprandial¹⁰⁹. Ante la falta de respuesta terapéutica se puede seguir la pauta expresada en la figura 5.

¿Existen acciones específicas positivas o negativas sobre el aparato cardiovascular de los diferentes fármacos empleado en el tratamiento de la diabetes?

Haciendo referencia en concreto a la *metformina*, tenemos datos diversos. Según el UKPDS (1998)⁶⁷, el control glucémico intensivo con metformina en pacientes diabéticos tipo 2 obesos, en comparación con un control convencional, redujo en un 32% el número de eventos relacionados con la diabetes, en un 42% la mortalidad relacionada con la diabetes, en un 36% la mortalidad total y en un 39% el infarto agudo de miocardio; encontrándose a su vez diferencias significativas a favor de este grupo sometido a terapia intensiva con metformina frente a aquellos que recibían terapia intensiva con insulina o sulfanilureas. De estos datos parece evidente que el empleo de metformina en diabéticos obesos tipo 2 es la primera elección terapéutica ya que mejora la morbilidad y mortalidad cardiovascular. No obstante, en el mismo estudio pudo comprobarse como cuando se comparaban sujetos obesos y no obesos, tratados con metformina más sulfanilureas o sólo con sulfanilureas, se observaba en el primer grupo un aumento de riesgo de mortalidad relacionada con la diabetes de un 96% y de mortalidad total de un 60% ; si bien al considerar el grupo global de diabéticos tratados con metformina (aisladamente o asociada a sulfanilureas) frente al grupo sometido a terapia convencional, se seguía poniendo en evidencia una reducción de riesgo de eventos relacionados con la diabetes de un 19%. Datos de un seguimiento posterior de cinco años de duración, confirman como desaparece la mayor mortalidad en el grupo tratado con asociación de sulfanilureas y biguanidas (UKPDS 2003)¹²⁹.

Revisando la literatura ante este dilema, y dejando a un lado los datos del UGDP (1970)¹¹², estudio con

problemas de diseño metodológico que mostraba como la terapia oral de la DM 2 con sulfanilureas o metformina se acompañaba de una mayor frecuencia de morbilidad cardiovascular, en los últimos años se han publicado otros trabajos tratando de añadir una luz a este asunto. Fisman y cols. (1999)¹³⁰, en un grupo de 2.395 diabéticos tipo 2 con cardiopatía isquémica controlados durante 5 años, comprueba como el uso de metformina (sóla o asociada a sulfanilureas) se sigue de un aumento de mortalidad; circunstancia que no se confirma posteriormente por este mismo investigador en una observación a más largo plazo¹³¹.

Más recientemente, Johnson y cols. (2002)¹³² en un seguimiento de 12.272 diabéticos tipo 2 durante 5,1 años, comprueban como en comparación con sujetos tratados con sulfanilureas, aquellos que recibían metformina o metformina más sulfanilureas presentaban una OR en relación con mortalidad total de 0,6 y 0,66 y en relación con mortalidad cardiovascular de 0,64 y 0,66, respectivamente. Es de reseñar no obstante, como crítica a este trabajo, que se trata de una investigación retrospectiva y que no están bien delimitadas las condiciones basales en los diferentes grupos.

De lo hasta aquí reseñado, parece deducirse que el tratamiento con metformina puede ejercer una cierta acción cardioprotectora, a través posiblemente de diversas vías: descenso de peso, mejoría de perfil lipídico (descenso de triglicéridos) y de fibrinólisis (descenso de PAI-1); al tiempo que no existen datos evidentes que apunten a que esta acción protectora quede anulada o se invierta, cuando el sujeto diabético sea sometido a terapia asociada de metformina y sulfanilureas^{129,133}. Obviamente, y por su potencial acción lactacidógena, la metformina no deberá prescribirse en pacientes con insuficiencia cardíaca¹³⁴.

Por lo que a las *glitazonas* se refiere, no existen estudios clínicos de los que pueda deducirse un efecto favorecedor o protector incontestable con respecto al desarrollo de complicaciones cardiovasculares. A nivel experimental son múltiples los trabajos de los que se derivan acciones en uno u otro sentido, si bien el balance es especialmente positivo^{45,135} (tabla IX).

En relación con este posible papel antiaterogénico de las glitazonas, y centrándose especialmente en evitar la restenosis en pacientes diabéticos sometidos a revascularización coronaria (bypass, angioplastia), se ha puesto en marcha el estudio BARI-2D que entre otros objetivos tiene el de comprobar que tratamiento de la diabetes es más efectivo a la hora de evitar esta complicación, el uso de fármacos suministradores de insulina (insulinosecretagogos o insulina exógena) o el empleo de insulinosensibilizadores (glitazonas...)¹³⁶.

**Tabla IX Repercusión cardiovascular de las glitazonas**

Beneficios	Desventajas
<p><i>Disminución resistencia vascular periférica</i></p> <p><i>Disminución de postcarga</i></p> <p><i>Mejoría función neurohormonal</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *↓ angiotensina II *↓ endotelina I *↓ TNF-alfa <p><i>Mejoría función miocárdica</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *↑ captación glucosa *↓ consumo AGL *Regresión hipertrofia VI *↑ inotropismo <p><i>Acción antiaterogénica</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *↓ proliferación y migración c. musculares lisas *↓ expresión moléculas de adhesión *↑ función endotelial *↓ factor transcripción nuclear(NF-κβ) *↓ liberación metaloproteinasas *↓ agregación plaquetaria 	<p><i>Aumento volumen sanguíneo</i></p> <p><i>Edemas (2-5%)</i></p> <p><i>Aumento precarga</i></p> <p><i>Edema pulmonar (no emplear en pacientes con fallo cardíaco clase III / IV NYHA)</i></p> <p><i>Acción proaterogénica</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *diferenciación monocitos a macrófagos *internalización LDL oxidadas (células espumosas)

En lo concerniente a las *sulfanilureas*, es preciso recordar —conforme hemos ya comentado— que estos fármacos se unen a receptores relacionados con canales K (ATP dependientes), que presentan diferentes subunidades reguladoras (SUR) según se trate de la célula beta pancreática (SUR 1) o del miocardio y células musculares lisas vasculares (SUR 2A, SUR 2B)¹⁰⁶. A nivel miocárdico, estos canales están normalmente cerrados y se abren cuando surge una isquemia miocárdica, con subsiguiente cierre de los canales de Ca⁺⁺. Como consecuencia de este fenómeno se produce una reducción en la duración de potenciales de acción y en la contracción miocárdica, así como se produce una vasodilatación coronaria. Se trata de un mecanismo protector frente a la presencia de isquemia («ischemic preconditioning»)¹³⁷. En reciente publicación, Gribble y Reinmann (2003)¹³⁸ comprueban como tolbutamida, clorpropamida, gliclazida, nateglinida y miglitinida parecen unirse selectivamente a subunidades SUR-1 (páncreas), no interfiriendo el fenómeno de acondicionamiento («preconditioning»); a diferencia de glibenclamida, glimepirida y repaglinida que presentarían una menor especificidad y se unirían a subunidades SUR-1 (páncreas), SUR 2A (miocardio) y SUR-2B (células musculares lisas). Independientemente de estos resultados, existen dudas razonables respecto a la repercusión clínica real del uso de una u otra sulfanilurea o glinida ante la presencia de una situación cardioisquémica.

Desde un punto de vista clínico, y dejando a un lado el estudio UGDP (1970)¹³⁹ —criticable metodológicamente— en el que se describía una relación de

la terapia con sulfanilureas y la mortalidad cardiovascular, no se ha podido comprobar en estudios ulteriores (UKPDS)³⁹ el posible papel negativo del empleo de estos fármacos sobre las complicaciones ateroscleróticas.

Con respecto a los *inhibidores de las alfa-glucosidasas* —y por lo que a la acarbosa se refiere— datos derivados del estudio STOP-NIDDM¹⁴⁰, llevado a cabo para analizar el posible papel de este fármaco en la prevención del desarrollo de diabetes tipo 2 en pacientes con intolerancia glucídica, muestran como a largo plazo el empleo de este fármaco se sigue de una importante reducción del riesgo de cardiopatía isquémica y de la presencia de hipertensión arterial.

En la tabla X se resume la influencia de los diferentes AO sobre los factores de riesgo cardiovascular clásicos^{107,141}.

La *insulina*, a nivel experimental, parece condicionar diversas alteraciones bioquímicas y morfológicas que pueden contribuir a la aterogénesis (aumento de depósito lipídico arterial, proliferación y migración subendotelial de células musculares lisas, incremento de PAI-1)¹⁴²; al tiempo que en diferentes estudios epidemiológicos, en población general, se comprueba una relación entre niveles elevados de insulina plasmática y desarrollo de complicaciones vasculares³³.

Otro problema es la consideración del papel aterogénico, derivado de la administración de insulina exógena en el tratamiento de la diabetes. Desde este punto de vista, estudios clínico prospectivos



Tabla X Influencia sobre factores de riesgo cardiovascular de los diferentes antidiabéticos orales (AO)

Factores riesgo cardiovascular	Sulfanilureas	Glinidas	Metformina	Glitazonas	Inhibidores α -glucosid.
Resistencia insulínica	↔	↔	↓↓	↓↓	↓↓
Insulina	↑	↑	↓↓	↓↓	↓↓
LDL-C	↔	↔	↓↓	↔ (pio) ↑ (rosi)	↔
HDL-C	↔	↔	↔	↑	↔
Triglicéridos	↔	↔	↓	↔ (rosi) ↓ (pio)	↓
Lipoprot. (a)	↔	↔	↓	↓	↔
PAI-1	↔	↔	↓	↓	↔
Peso	↑	↑	↓	↓	↔
Adiposidad visceral	↑	↑	↓	↓	↑

(UKPDS³⁹, Kumamoto Study⁶⁶) no han podido comprobar acción favorecedora de la aterogénesis. Sólo el estudio VCSDM⁶⁵, de manera aislada y de forma estadísticamente no significativa, destacó la existencia de mayores complicaciones ateroscleróticas en sujetos tratados con insulino terapia intensiva. Con respecto al patrón lipídico, la insulina tiende a disminuir los niveles de triglicéridos y aumenta los niveles de HDL-C, al tiempo que estabiliza o disminuye los de LDL-C¹⁴¹.

Refrendando el papel protector de la insulina (insulino terapia intensiva) frente al desarrollo de morbimortalidad cardiovascular están el estudio DIGAMI³⁸, llevado a cabo en diabéticos que han sufrido un infarto agudo de miocardio, o el publicado por Vandenbergh y cols. (2001)¹⁴³ en el control de la hiperglucemia en pacientes ingresados en UVI. En la consecución de este efecto positivo de la insulino terapia, junto con la corrección de la hiperglucemia inter vendría el papel ejercido por la propia administración de insulina (acción antiinflamatoria, supresión de metaloproteasas, acción vasodilatadora, disminución de agregación plaquetaria, supresión de PAI-1...)¹⁴⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grundy SM, Benjamin JJ, Burke GL y cols.: Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 1134-1146.
2. Geiss LS, Herman WH, Smith PJ: Mortality in non-insulin dependent diabetics. Diabetes in America. Harris MI (ed.). Bethesda. National Institute of Health, 1995. 235-258.
3. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979; 241: 2035-2038.
4. Gu K, Cowie CC, Harris MI: Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999; 281: 1291-1297.
5. Haffner SM, Letho S, Rönnemaa T y cols.: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.

6. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC y cols.: Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-1019.
7. Barrett-Connor E, Conn BA, Wingard DC y cols.: Why is diabetes mellitus a strong risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1991; 265: 627-631.
8. Hu G for The DECODE Study Group: Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 608-617.
9. Lee WL, Cape D, Cheung AM y cols.: Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men. *Diabetes Care* 2000; 23: 962-968.
10. Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU y cols.: Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US Male Physicians. *Arch Intern Med* 2001; 161: 242-247.
11. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG y cols.: The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1717-1723.
12. Grant PJ, Davies JA: Cardiovascular diseases and diabetes. Textbook of diabetes (vol. 2), 3ª ed. Pickup JL, Williams G, eds. Blackwell. Chichester, 2003; p. 56.1-56.24.
13. Young LH, Chyun DA: Heart disease in patients with diabetes mellitus. Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus (6ª ed). Porte Jr D, Sherwin RS, Baron A (eds.). McGraw-Hill, New York 2003, p. 823-844.
14. Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
15. Standl E, Schnell O: A new look at the heart in diabetes mellitus: from ailing to failing. *Diabetologia* 2000; 43: 1455-1469.
16. Timmis AD. Diabetes and the heart. Hypertension in diabetes. Williams B (ed). Martin Dunitz, London 2003, p. 151-174.
17. Young ME, McNulty P, Taegtmeier H: Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part II. Potential mechanisms. *Circulation* 2001; 105: 1861-1870.
18. Ross R: Atherosclerosis. An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
19. Beckman JA, Creager MA, Libby P: Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002; 287: 2570-2579.
20. Libby P, Aikawa M: Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets. *Nature Med* 2002; 11: 1257-1262.



21. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA y cols.: Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Care (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 839-844.
22. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators: effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
23. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW y cols.: Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for Healthcare Professionals from de Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
24. Rader DJ: Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 2000; 343: 1179-1182.
25. Rifai N, Ridker PM: High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clinical Chemistry* 2001; 47: 403-411.
26. Ridker PM: Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-369.
27. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE y cols.: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.
28. Ridker PM, Rifai N, Rose L y cols.: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoproteins cholesterol levels in the prediction for cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-1565.
29. Resnick H, Howard BV: Diabetes and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 2002; 53: 245-267.
30. Eckel RH, Wassef M, Chait A y cols.: Prevention Conference VI. Diabetes and cardiovascular disease. Writing Group II: Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation* 2002; 105: E138-E143.
31. Taguchi T, Brownlee M: The biochemical mechanisms of diabetic tissue damage. Textbook of diabetes (vol. 2), 3ª ed. Pickup JL, Williams G, eds. Blackwell. Chichester, 2003; p. 47.1-47.17.
32. Deedwania PC: Diabetes and vascular disease: common links in the emerging epidemic of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 91: 68-71.
33. Haffner SM, Miettinen H: Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med* 1997; 103: 152-162.
34. Haffner SM, Hanley AJG: Do increased proinsulin concentrations explain the excess risk of coronary heart disease in diabetic and prediabetic subjects? *Circulation* 2002; 105: 2008-2009.
35. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T y cols.: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.
36. Klein J: Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 256-268.
37. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD y cols.: Diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality from new screened in the Multiple Risks Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.
38. Malmberg K for the DIGAMI Study Group: Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997; 314: 1512-1515.
39. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
40. Stratton IM, Adler AI, Neil AW y cols.: for the UK Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
41. Ceriello A: New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a «causal» antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1589-1596.
42. Wagenknecht LE, Bowden DW, Care JJ y cols.: Familial aggregation of coronary artery calcium in families with type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 861-866.
43. Fukumoto H, Naito Z, Asano G, Aramaki T: Immunohistochemical and morphometric evaluation of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 1998; 5: 29-35.
44. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ: Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 528-535.
45. Sánchez Recalde A, Kaski JC: Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 751-763.
46. Sobel BE: Acceleration of restenosis by diabetes. Pathogenic implications. *Circulation* 2001; 103: 1185-1187.
47. Sobel BE: Effects of glycemic control and other determinants on vascular disease in type 2 diabetes. *Am J Med* 2002; 113(6A): 12S-22S.
48. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG y cols.: Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of EPISTENT (Evaluation of platelet IIb / IIIa inhibitor for stenting trial) diabetic substudy. *Circulation* 1999; 100: 2477-2484.
49. Honda Y, Fitzgerald PJ: Stent thrombosis. An issue revisited in a changing world. *Circulation* 2003; 108: 2-5.
50. Wilson PWF: Diabetes mellitus and coronary heart disease. *Clin Med North Am* 2001; 30: 857-875.
51. Jannand-Delenne B, Savin B, Habib G y cols.: Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who screen. *Diabetes Care* 1999; 22: 1396-1400.
52. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators: comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 217-225.
53. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP: Role of diabetes in congestive heart failure. The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34.
54. Williams B, Bassi S, O'Brien D: Diabetic cardiomyopathy. Hypertension in diabetes. Williams B (ed). Martin Dunitz, London 2003, p. 175-189.
55. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD y cols.: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553-1580.
56. Rathman W, Ziegler D, Jahnke M y cols.: Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1993; 10: 820-824.
57. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Clinical Practice Recommendations 2003. *Diabetes Care* 2003; 26 (Supl.1): S33-S50.
58. Gerstein HC: Dysglycaemia: a cardiovascular risk factor. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40 (Supl.): S9-S14.
59. European Diabetes Policy Group 1999: A desk guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 716-730.
60. Gerich JE: Clinical significance, pathogenesis and management of postprandial hyperglycaemia. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1306-1316.
61. Khaw KT, Wareham N, Luben R y cols.: Glycated hemoglobin, diabetes and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322: 15-18.
62. The DECODE Study Group (The European Diabetes Epidemiology Group): Glucose tolerance and cardiovascular mortality comparison of fasting and 2 hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397-405.

63. Bonora E, Muggeo M: Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type II diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia* 2001; 44: 2107-2114.
64. Knatterud GL, Klimt CR, Goldner MG y cols.: Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VIII. Evaluation of insulin therapy: final report. *Diabetes* 1982; 21 (Supl. 5): S1-S81.
65. Abaira C, Colwell J, Nuttall F y cols. and the Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in type II Diabetes (VCSDM) Group: cardiovascular events and correlates in the Veteran Affairs Diabetes Feasibility Trial. *Arch Intern Med* 1997; 157: 181-188.
66. Sichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y y cols.: Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23 (suppl.2) B21-B29.
67. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
68. Gaede P, Vedel P, Larsen N y cols.: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
69. Huang ES, Meigs JB, Singer DE: The effect of interventions to prevent cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2001; 111: 633-642.
70. Turner RC, Millns H, Neil HAW for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316: 823-828.
71. Libby P, Plutzky I: Diabetic macrovascular disease. The glucose paradox? *Circulation* 2002; 106: 2760-2763.
72. Hu FB, Willet WC: Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002; 288: 2569-2578.
73. Krauss RM, Eckel RH, Howard B y cols.: AHA Dietary Guidelines. Revision 2000. A statement for Healthcare Professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2284-2299.
74. American Diabetes Association: Evidence based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Clinical Practice Recommendations 2003. *Diabetes Care* 2003; 26 (Supl.1): S51-S61
75. Jenkins DJA, Kendall CWC, Augustin LSA y cols.: High-complex carbohydrate or lente carbohydrate foods. *Am J Med* 2002; 113 (9B): 30S-37S.
76. Rubio MA: Enfermedad cardiovascular y grasas: «amigo o villano». *Endocrinol Nutr* 2002; 49: 145-167.
77. Sacks FM, Katan M: Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoprotein and cardiovascular disease. *Am J Med* 2002; 113 (9B). 13S-24S.
78. Grundy SM: N-3 fatty acids. Priority for post-myocardial infarction clinical trials. *Circulation* 2003; 107: 1834-1836.
79. Hu FB, Cho E, Rexrode KM y cols.: Fish and long-chain ω -3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. *Circulation* 2003; 107: 1852-1857.
80. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF y cols.: Effects of changes in fat fish and fibre intakes on death and myocardial infarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-781.
81. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N y cols.: Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-1459.
82. Marchiolo R, Barzi F, Bomba E y cols.: Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio de la Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico (GISSI)- Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897-1903.
83. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL y cols.: Mediterranean diet, traditional risk factors and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-785.
84. Singh RB, Rostogi SS, Verma P y cols.: Randomised controlled trial on cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. *BMJ* 1992; 304: 1015-1019.
85. Ajani UA, Gaziano JM, Lotufo PA y cols.: Alcohol consumption and risk of coronary heart disease by diabetes status. *Circulation* 2000; 102: 500-505.
86. Valmadrid CT, Klein R, Moss SL y cols.: Alcohol intake and the risk of coronary heart disease mortality in persons with older-onset diabetes mellitus. *JAMA* 1999; 282: 239-246.
87. Weintraub WS: Alcohol consumption, diabetes and coronary disease. An epidemiological perspective. *Circulation* 2000; 102: 489-490.
88. Davies MJ, Baer DJ, Judd JT y cols.: Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin an glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 287: 2559-2562.
89. Ivy JL: Exercise physiology and adaptations to training. Handbook of exercise in diabetes. Ruderman N (ed.). American Diabetes Association. *Alexandria* 2002, p. 23-62
90. Sigal RJ, Kenny GP, Koivisto VA: Exercise and diabetes mellitus. Textbook of diabetes (vol. 2), 3rd ed. Pickup JL, Williams G, eds. Blackwell. Chichester, 2003; p. 37.1-37.19.
91. Schneider SH, Morgado M: Exercise in the management of type 2 diabetes. Current therapy of diabetes mellitus. De Fronzo RA ed. Mosby, St. Louis, 1998, p. 90-95
92. Tall AR: Exercise to reduce cardiovascular risk. How much is enough. *N Engl J Med* 2002; 347: 1522-1524.
93. Dimmeler S, Seiher AM: Exercise and cardiovascular health. Get active to «AKTivate» your endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003; 107: 3118-3120.
94. Boule NG, Haddad E, Kenny GP y cols.: Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001; 286: 1218-1227.
95. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE y cols.: Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000; 343: 16-22.
96. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C y cols.: Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 2001; 134: 96-105.
97. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB y cols.: Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation* 2003; 107: 2435-2439.
98. Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ y cols.: Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1440-1447.
99. Myers J, Atwood JE, Froelicher V: Active lifestyle and diabetes. *Circulation* 2003; 107: 2392-2394.
100. Thompson PD, Buchner D, Piña IL y cols.: Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. A statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003; 107: 3109-3116.
101. Hu FB, Manson JE: Walking. The best medicine for diabetes? *Arch Intern Med* 2003; 163: 1397-1398.
102. Haire-Joshu D, Glasgow R, Tibbs T: Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999; 1887-1898.
103. Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG y cols.: Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2002; 155: 387-393.
104. Targher G, Alberiche M, Zenese MB y cols.: Cigarette smoking and insulin resistance in patients with noninsulin-depen-



- dent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3619-3624.
105. Groop LC, DeFronzo RA: Sulfonylureas. Current therapy of diabetes mellitus. De Fronzo RA (ed.), Mosby, St. Louis 1998. p. 96-101.
 106. Lebovitz HE: Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Reviews* 1999; 7: 139-153.
 107. Lebovitz HE: Oral therapies for diabetic hyperglycemias. *Clin Med North Am* 2001; 30: 909-934.
 108. Inzucchi SE: Oral antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes. *JAMA* 2002; 287: 360-372.
 109. Mudaliar S, Henry RR: The oral antidiabetic agents. Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus (6th ed). Porte Jr D, Sherwin RS, Baron A (eds.). McGraw-Hill, New York 2003, p. 531-564.
 110. Ashcroft FM: Mechanisms of the glyemic effects of sulfonylureas. *Horm Metab Res* 1996; 28: 456-463.
 111. Dornhorst A: Insulinotropic meglitinide analogues. *Lancet* 2001; 358: 1709-1716.
 112. Consoli A: Metformin. Current therapy of diabetes mellitus. De Fronzo RA (ed.), Mosby, St. Louis 1998, p. 102-105.
 113. Cusi K, De Fronzo RA: Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Reviews* 1998; 6: 89-131.
 114. Zangeneh F, Kudva YC, Basu A: Insulin sensitizers. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 471-479.
 115. Knatterud GL for the University Group Diabetes Program (UGDP): Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. IV. A preliminary report on phenformin results. *JAMA* 1971; 217: 777-784.
 116. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R y cols.: Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1695-1702.
 117. Wolfenbutter BH, Gomis R, Squatrito S y cols.: Addition of low-dose of rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2000; 17: 40-47.
 118. Mori Y, Murakawa Y, Okada K y cols.: Effect of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 908-912.
 119. Blodyett J: Alpha-glucosidase inhibitors. Current therapy of diabetes mellitus. De Fronzo RA (ed.), Mosby, St. Louis 1998. p. 105-108.
 120. Meneilly G, Ryan EA, Radzink J y cols.: Effect of acarbose on insulin sensitivity in elderly patients with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1162-1167.
 121. Lee WL, Zinman B: From insulin analogs: progress in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Reviews* 1998; 6: 73-88.
 122. De Felippis MR, Frank BH, Chance ER: Insulin chemistry and pharmacokinetics. Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus (6th ed). Porte Jr D, Sherwin RS, Baron A (eds.). McGraw-Hill, New York 2003, p. 481-500.
 123. Pickup JC: Alternative forms of insulin delivery. Textbook of diabetes (vol. 2), 3rd ed. Pickup JL, Williams G, eds. Blackwell. Chichester, 2003; p. 44.1-44.15.
 124. Mudaliar S, Edelman SU: Insulin therapy in type 2 diabetes. *Clin Med North Am* 2001; 30: 935-982.
 125. Bolli G: Insulin treatment and its complications. Textbook of diabetes (vol. 2), 3rd ed. Pickup JL, Williams G, eds. Blackwell. Chichester, 2003; p. 43.1-43.20.
 126. Skyler JS: Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. Current therapy of diabetes mellitus. De Fronzo RA (ed.), Mosby, St. Louis 1998, p. 108-116
 127. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS 16): Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249-1258.
 128. Riddle MC, De Fronzo RA: Combination therapy: insulin-sulfonylurea and insulin-metformin. Current therapy of diabetes mellitus. De Fronzo RA (ed.), Mosby, St. Louis 1998, p. 117-121.
 129. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): Meeting of the International Diabetes Federation. Paris, agosto 2003.
 130. Fisman EZ, Tenenbaum A, Benderly M y cols.: Antihyperglycemic treatment in diabetics with coronary disease. Increased metformin-associated mortality over 5 years follow-up. *Cardiology* 1999; 91: 195-202.
 131. Fisman EZ, Terenbaum A, Boyko V y cols.: Oral antidiabetic treatment in patients with coronary disease: timed-related increased mortality on combined glyburide-metformin therapy over 7,7 year follow-up. *Clin Cardiol* 2001; 24: 151-158.
 132. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH y cols.: Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulphonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2244-2248.
 133. Sasali A, Leahy JL: Is metformin cardioprotective? *Diabetes Care* 2003; 26: 243-244.
 134. Masoudi FA, Wang Y, Inzucchi SE y cols.: Metformin and thiazolidinedione use in medical patients with heart failure. *JAMA* 2003; 290: 81-85.
 135. Wang CH, Weisel RD, Liu PP y cols.: Glitazones and heart failure. Clinical appraisal for the clinician. *Circulation* 2003; 107: 1350-1354.
 136. Sobel BE, Frye R, Detre KM: Burgeoning dilemmas in the management of diabetes and cardiovascular disease. Rationale for the bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Circulation* 2003; 107: 636-642.
 137. Yellon D, Alkhrifaifi A, Pugsley W: Preconditioning in the human myocardium. *Lancet* 1993; 342: 276-277.
 138. Gribble FM, Reimann F: Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. *Diabetologia* 2003; 46: 875-891.
 139. Klimt CR, Knatterud GL, Meinert CE y cols.: (UGDP). A study of the effects of hypoglycemic agents in the vascular complications in patients with adult-onset-diabetes. *Diabetes* 1970; 19: 747-830.
 140. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R y cols. for the STOP-NIDDM Trial Research Group: acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. *JAMA* 2003; 290: 486-494.
 141. Goguen JM, Leiter LA: Lipids and diabetes mellitus: a review of therapeutic options. *Curr Med Res Op* 2002; 18 (Supl. 1) S58-S74.
 142. Gray RP, Yudkin JS: Cardiovascular disease in diabetes mellitus. Textbook of diabetes (vol. 2), 2nd ed. Pickup JL, Williams G, eds. Blackwell. Chichester, 2003; p. 57.1-57.22.
 143. Vandenberghe G, Wouters P, Weekens F y cols.: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-1367.
 144. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A: The potential therapeutic role of insulin in acute myocardial infarction in patients with unespecified hyperglycemia. *Diabetes Care* 2003; 26: 516-519.



Hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2

J. I. Bernardino de la Serna, T. Sancho, R. Jiménez Torres* y J. García Puig
Servicio de Medicina Interna y *Bioquímica clínica.
Hospital Universitario La Paz.

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en los países desarrollados, responsables del 44% de las muertes en la edad adulta. La hipertensión arterial y la diabetes mellitus son los factores de riesgo que más influyen en la morbi-mortalidad cardiovascular. La hipertensión arterial (HTA) está presente en más del 20% de la población adulta española; esta cifra se incrementa por encima del 50% en los mayores de 65 años¹. La diabetes mellitus (DM) puede dividirse en dos grandes grupos: la tipo 1 caracterizada por una destrucción de los islotes pancreáticos mediado por un mecanismo inmune que constituye apenas un 10% del total, y la tipo 2 (DM 2) que se caracteriza por una resistencia a la acción de la insulina y/o una secreción pancreática disminuida. Ésta representa el 90% de todos los casos de diabetes y es una de las enfermedades más prevalentes del mundo. Actualmente hay 150 millones en el mundo y se cree que en el año 2025 habrá aproximadamente 300 millones². La mayoría de los casos está relacionado con un incremento de la obesidad como consecuencia de unos hábitos dietéticos inadecuados y un estilo de vida sedentario. La prevalencia de la diabetes tipo 2 en la población española es del 6-7%³. Estas cifras podrían ser aún mayores teniendo en cuenta que la prevalencia aumenta ostensiblemente con la edad y la obesidad, y existe un número no despreciable de pacientes con diabetes ignorada.

El grado de control de la hipertensión arterial, si bien ha mejorado en los últimos años, dista mucho de lo que podría considerarse aceptable. En el estudio CONTROLPRES⁴ sólo el 28,8% de los hipertensos tratados atendidos en atención primaria estaban controlados (cifras < 140/90 mmHg). Esta cifra bajaba hasta el 13,9% en los pacientes diabéticos (cifras < 130/85 mmHg).

Frecuentemente estos dos factores de riesgo se presentan unidos. En el estudio CARDIOTENS⁵ realizado en España, 3 de cada 4 diabéticos eran además hipertensos. El riesgo de desarrollar diabetes en los sujetos hipertensos es 2,5 veces superior en comparación con los normotensos. Además la hipertensión es dos veces más frecuente en los pa-

cientes diabéticos. Entre el 35 y el 75% de las complicaciones macrovasculares que se presentan en los diabéticos son atribuibles a la hipertensión arterial⁶. La hipertensión arterial en el paciente diabético tiene unas características especiales: el componente sistólico es más marcado, probablemente como consecuencia de una mayor rigidez arterial; el patrón non-dipper es más frecuente debido a la disfunción autonómica en estos pacientes y suele ser de difícil control requiriendo la mayoría de las veces dos o más fármacos.

Las complicaciones a largo plazo de la diabetes son las que van a marcar el pronóstico de estos pacientes. Estas pueden dividirse en dos grupos: complicaciones macrovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica) y complicaciones microvasculares (retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética).

El tratamiento tiene como objetivo reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular. En los últimos años han aparecido varios estudios clínicos aleatorizados que muestran intervenciones eficaces en la reducción de la morbi-mortalidad de estos pacientes. En esta revisión vamos a repasar dichos estudios siguiendo el siguiente esquema:

1. ¿Qué conocemos hasta ahora de la relación HTA-diabetes?
 - a. La asociación HTA-DM conlleva una elevada morbi-mortalidad cardiovascular.
 - b. La hipertensión de bata blanca en la DM 2.
 - c. La presencia de microalbuminuria empeora el pronóstico.
 - d. La presión arterial en diabéticos debe ser inferior a 130/80 mmHg.
 - e. La reducción de la presión arterial aporta un gran beneficio cardiovascular.
2. ¿Qué no conocemos de la relación HTA-DM?
 - a. ¿Cómo conseguir un mejor control de presión arterial?
 - b. ¿Cuál es el mejor fármaco antihipertensivo en diabéticos?



¿QUÉ CONOCEMOS HASTA AHORA DE LA RELACIÓN HTA-DIABETES?

La asociación HTA-DM conlleva una elevada morbi-mortalidad cardiovascular

La hipertensión arterial aparece entre un 20-60% en los pacientes diabéticos según distintas poblaciones. La prevalencia de hipertensión arterial en la población diabética es de 1,5 a 3 veces superior que en controles no diabéticos⁷. La aparición de hipertensión arterial difiere entre la diabetes tipo 1 y la tipo 2. En la diabetes tipo 1 la HTA aparece como consecuencia del daño renal varios años después del diagnóstico de diabetes. Se podría decir que en este caso la hipertensión es consecuencia y no causa del daño renal. En cambio en la diabetes tipo 2 la hipertensión puede aparecer en el momento del diagnóstico o incluso ser anterior al mismo. Varios estudios demuestran que los pacientes hipertensos están más predispuestos a desarrollar diabetes que los no hipertensos. En un estudio prospectivo⁸ de 12.550 adultos no diabéticos tras 6 años de seguimiento, aparecieron 1.146 nuevos casos de diabetes, de los cuales 569 en hipertensos, y 577 en normotensos lo que traduce un riesgo relativo de 2,43 (95% IC 2,16-2,73) (fig.1). La asociación entre ambas es aún mayor si seleccionamos población con indicios de daño orgánico. En otro estudio⁹ con 549 pacientes diabéticos la prevalencia de HTA fue del 83%. Esta cifra era aún mayor en pacientes con microalbuminuria o proteinuria (fig. 2).

La hipertensión arterial por sí sola conlleva un gran riesgo cardiovascular. Se ha demostrado que el riesgo cardiovascular tiene una relación continua con las cifras de presión arterial incluso con cifras inferiores

al rango de hipertensión. Comparadas con cifras óptimas de presión arterial (<120/80 mmHg) las cifras de presión normal-alta (130-139 mmHg de presión sistólica o 85-89 mmHg de presión diastólica) se asocian a una función de riesgo 2,5 veces superior en mujeres y 1,6 superior en varones¹⁰ (fig. 3).

Las complicaciones cardiovasculares representan la principal causa de muerte en pacientes con DM 2, hasta un 86% de las muertes en personas diabéticas son de causa cardiovascular⁷. En el estudio MRFIT¹¹ (Multiple Risk Factor Intervention Trial), se comparó la relación entre presión arterial sistólica y otros factores de riesgo con la mortalidad cardiovascular en varones con diabetes (n = 5,163) y sin ella (n = 342,815). El riesgo absoluto de muerte cardiovascular fue 3 veces superior en los varones diabéticos después de ajustar por edad, raza, colesterol, presión sistólica y tabaco (p < 0,0001). La presión arterial sistólica se relacionaba directamente con la mortalidad cardiovascular tanto en diabéticos como en no diabéticos. Para cada nivel de presión arterial sistólica la mortalidad era mayor en los diabéticos. En este sentido, el clásico estudio de Haffner y cols.¹² comparaba la incidencia de infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular y cualquier causa de muerte cardiovascular en dos poblaciones, diabética y no diabética durante 7 años. Este estudio demostró que el riesgo cardiovascular de un diabético es equivalente al de un paciente no diabético que ha sufrido un infarto agudo de miocardio (fig. 4). Dos años después Evans y cols.¹³ intentaron confirmar estos resultados. Realizaron dos estudios, uno cruzado similar al estudio de Haffner y otro de cohortes con diabéticos recién diagnosticados. La mortalidad en el grupo de infarto de miocardio fue del 32,5% a los 8 años mientras que en el grupo de diabetes fue del 24,6%.

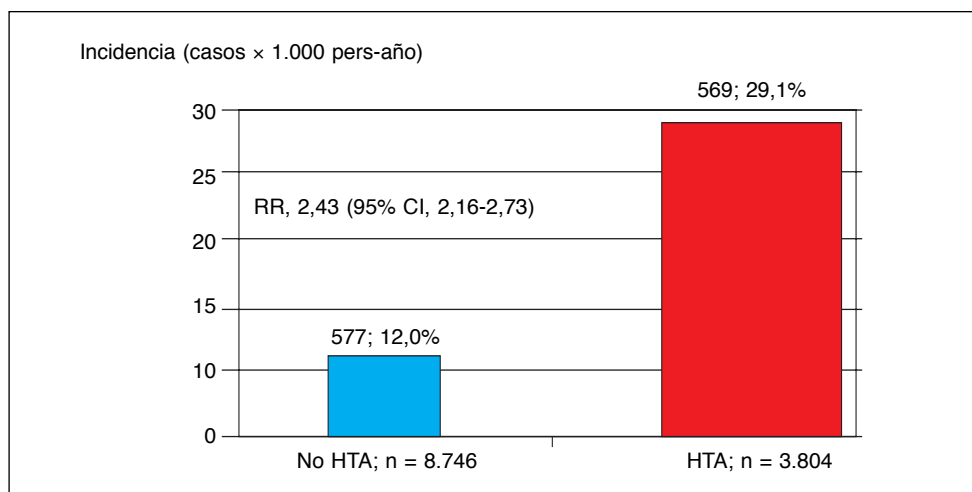


Figura 1.—Frecuencia de diabetes en pacientes hipertensos. Estudio prospectivo de 6 años de duración en sujetos con HTA esencial. El riesgo relativo (RR) de parecer DM 2 en pacientes con HTA esencial fue de 2,43 (IC 95%, 2,16 a 2,73). (adaptado de Ref. 8).

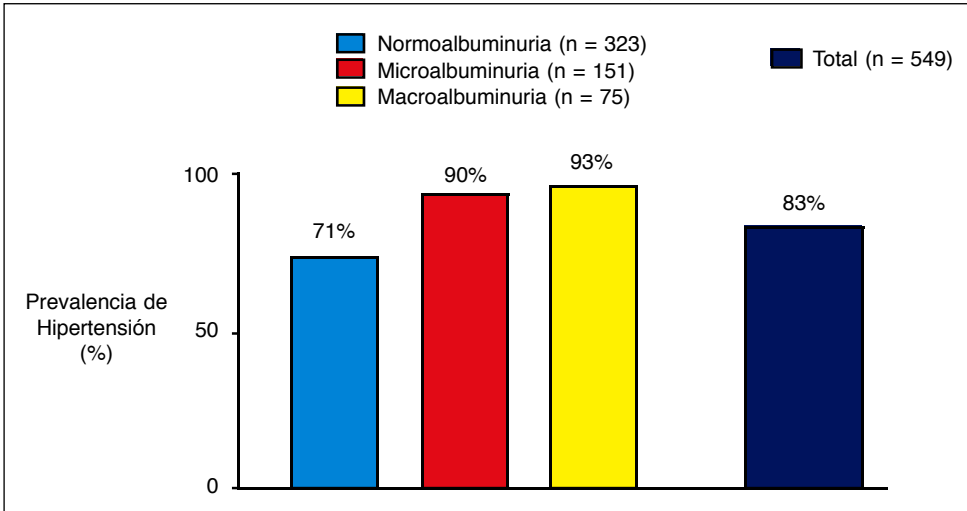


Figura 2.—Prevalencia de HTA en diabetes varía según la presencia de albuminuria. (adaptado de Ref. 9).

En el estudio de cohortes la mortalidad en el grupo de diabetes fue de 35,1% mientras que en el grupo de los que habían tenido un infarto fue del 48,8%. En este estudio se incluyeron diabéticos de menor riesgo y recién diagnosticados, lo que podría explicar las diferencias. Podríamos concluir que, si bien es cierto que la presencia de diabetes confiere un mayor riesgo cardiovascular, éste va a depender de las características de cada población. Los resultados de estos estudios podrían no ser extrapolables

a todas las poblaciones. La coexistencia de HTA y DM 2 acelera las complicaciones cardiovasculares de la diabetes mellitus. La HTA en estos pacientes acelera el proceso de aterosclerosis, la rigidez arterial, la aparición de hipertrofia ventricular izquierda y la disfunción diastólica. En cualquier caso, el riesgo de enfermedad cardiovascular es mayor en pacientes diabéticos hipertensos que en diabéticos normotensos. En el *hypertension in diabetes study group*¹⁴ se puso de manifiesto que los pacientes hi-

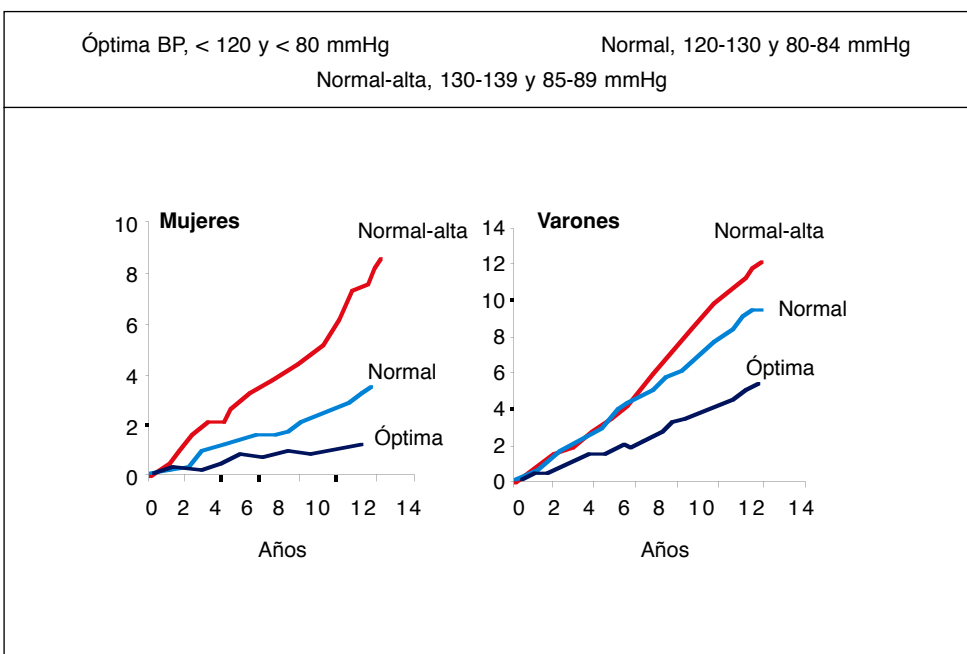


Figura 3.—Epsodios cardiovasculares según las cifras de presión arterial (adaptado de Ref. 10).

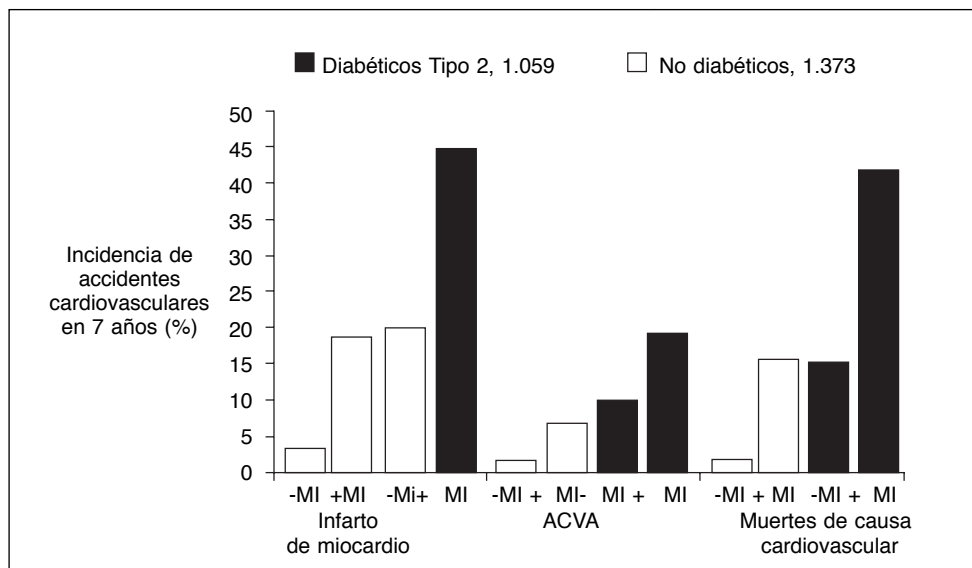


Figura 4.—Riesgo de desarrollar accidentes cardiovasculares en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2. ACVA: accidente cerebrovascular; -MI: no infarto de miocardio previo; +MI: infarto previo (adaptada de Haffner SM y cols.).

pertensos y diabéticos tenían una mayor prevalencia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e hipertrofia ventricular izquierda que los pacientes diabéticos no hipertensos (fig. 5).

La hipertensión de «bata blanca» en pacientes con DM 2

La aparición de los aparatos para la medición ambulatoria de la presión arterial ha facilitado un mejor conocimiento de la hipertensión arterial, así como de la respuesta al tratamiento. La hiperten-

sión de «bata blanca» o hipertensión clínica aislada se define como la situación que posee cifras de presión arterial en la consulta > 140/90 mmHg y de forma ambulatoria tras la monitorización ambulatoria de presión arterial < 125/80 mmHg, o bien tras automedición de la presión arterial en domicilio cifras < 135/85 mmHg. Este fenómeno es relativamente frecuente incluso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Varios estudios cifran la prevalencia de hipertensión clínica aislada entre un 10 y un 35%. En un estudio realizado en el ámbito de atención primaria en nuestro país, hasta un 39% de los hipertensos diabéticos tenían HTA «de bata blanca»¹⁵. En pacientes con diabetes mellitus, aunque con menor frecuencia, también puede detectarse hipertensión de bata blanca. En un estudio para valorar la respuesta al tratamiento antihipertensivo, 43 pacientes hipertensos con diabetes se sometieron a monitorización ambulatoria de la presión arterial. De los 43 pacientes, 22 (51%) fueron diagnosticados de hipertensión de bata blanca con cifras de presión media diurna ambulatoria inferiores a 135/85 mmHg¹⁶. La hipertensión clínica aislada tiene menor riesgo cardiovascular si bien algunos estudios la relacionan con lesión de órgano diana, anomalías metabólicas e incluso disfunción endotelial. En cualquier caso la utilización de la medición ambulatoria en pacientes diabéticos nos ayudará a detectar los posibles casos de hipertensión clínica aislada y una mejor estratificación del riesgo cardiovascular al estar bien relacionadas las cifras de presión ambulatorias con el daño orgánico subclínico.

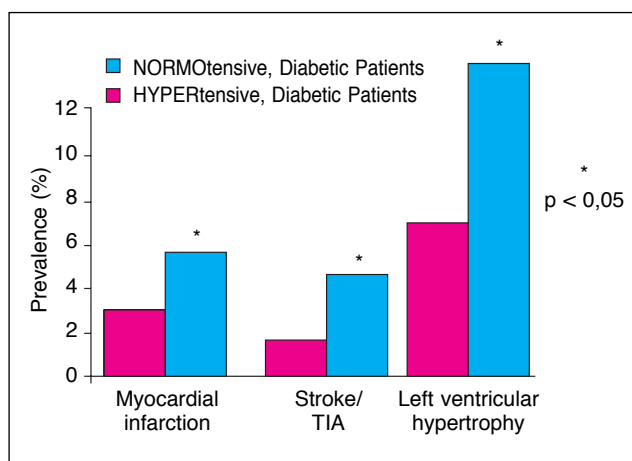


Figura 5.—Prevalencia de enfermedad cardiovascular en DM tipo 2 con HTA esencial (adaptado de Ref. 14).



La presencia de microalbuminuria empeora el pronóstico

La presencia de microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina 20-200 microg/min o bien 30-300 mg/24 h) traduce un daño renal incipiente y conlleva una mayor morbi-mortalidad cardiovascular. No sólo predice la progresión a nefropatía diabética establecida, sino que es un excelente marcador de riesgo cardiovascular y de mortalidad cardiovascular y total en la diabetes mellitus tipo 2¹⁷. Hasta un 30% de los nuevos diabéticos tipo 2 presentan microalbuminuria positiva en el momento del diagnóstico. Aproximadamente un 30% de los diabéticos presentarán microalbuminuria en los 10-15 años que siguen al diagnóstico de diabetes y un porcentaje similar progresará a macroalbuminuria o a nefropatía franca a los 10-15 años del diagnóstico de diabetes. En el subestudio MICRO-HOPE¹⁸ se evidenció una progresión desde normoalbuminuria a nefropatía diabética de un 2% y un riesgo de progresión desde microalbuminuria a nefropatía diabética del 20% a los 5 años. Se estima que la prevalencia de microalbuminuria en hipertensos no diabéticos de diagnóstico reciente es del 7%¹⁹. En pacientes con DM 2 la frecuencia oscila entre un 20 y un 36%. Los pacientes diabéticos e hipertensos muestran un descenso tensional nocturno inferior al documentado en sujetos no diabéticos tanto normotensos como hipertensos. La disminución nocturna de la presión sistólica y diastólica fue significativamente menor en pacientes diabéticos con microalbuminuria que en diabéticos sin microalbuminuria. Este puede ser uno de los mecanismos por los que la presencia de microalbuminuria conlleva un peor pronóstico.

Uno de los objetivos en el control del paciente diabético es prevenir la aparición de nefropatía diabética. El control intensivo de la diabetes ha demostrado que puede frenar la progresión de microalbuminuria a proteinuria franca. En los últimos años varios estudios nos han aportado evidencias sobre cómo retrasar la aparición de nefropatía diabética y frenar su progresión. En la diabetes tipo 1 el valor de los IECA como nefroprotectores ya era conocido. Los IECA reducen la presión en la arteriola eferente y por tanto la hiperfiltración glomerular, y la excreción urinaria de albúmina tanto en pacientes hipertensos como en normotensos. Así en un meta-análisis²⁰ en el que se recogieron datos de 698 pacientes con microalbuminuria provenientes de 12 ensayos clínicos se demostró una reducción del 50% en los pacientes asignados a IECA *versus* placebo. En el estudio MICRO-HOPE¹⁸, el IECA Ramipril redujo un 24% más que placebo la aparición de microalbuminuria y la progresión a macroalbuminuria independientemente de los cambios de presión arterial en una población diabética con alto riesgo cardiovascular. Los antagonistas de los re-

ceptores de la Angiotensina 2 (ARA II) también han demostrado su capacidad para reducir la excreción de albúmina. Recientemente 3 estudios, uno en pacientes con microalbuminuria y dos con proteinuria, han demostrado la eficacia de estos fármacos. En el estudio IRMA-2²¹, 590 hipertensos y diabéticos tipo 2 con microalbuminuria se randomizaron a recibir un ARA II (Irbersartan) o placebo. La dosis de 300 mg de Irbersartan consiguió una reducción del 38% en la EUA. No hubo diferencias en las cifras de presión arterial en ambos grupos. Esto ha condicionado que el tratamiento de elección en diabéticos tipo 2 con microalbuminuria sean los ARA II.

Hasta la fecha tenemos pocos datos de la asociación IECA y ARA II en cuanto a la reducción de microalbuminuria. En el estudio CALM²², 199 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y microalbuminuria recibieron Candesartan, lisinopril o ambos. Tras 24 semanas la combinación redujo significativamente más la presión arterial y en menor grado la excreción urinaria de albúmina, que cada uno de los fármacos por separado.

La presión arterial en diabéticos debe ser inferior a 130/80 mmHg

A pesar del tratamiento antihipertensivo los pacientes hipertensos y diabéticos continúan teniendo mayor riesgo cardiovascular que los normotensos. Un análisis posterior de pacientes seleccionados para el estudio UKPDS que finalmente no se incluyeron, demostró una relación lineal entre complicaciones cardiovasculares y cifras de presión arterial. En aquellos pacientes que tras tratamiento conseguían reducir sus cifras de presión arterial, paralelamente se reducía el riesgo cardiovascular²³. Tras este estudio observacional se formuló la hipótesis de que a menor presión sistólica, menores complicaciones cardiovasculares. En una revisión de ensayos clínicos que incluyeron pacientes hipertensos se demuestra que el grado de control obtenido con la medicación antihipertensiva está directamente relacionada con el descenso en el filtrado glomerular²⁴. A mayores cifras de presión, mayor es el descenso del filtrado glomerular. El estudio que terminó de contestar esta pregunta fue el estudio HOT²⁵ (Hypertension Optimal Treatment). En este estudio se analizaron 19.790 pacientes para tratar de averiguar cuál es la presión diastólica óptima para conseguir una mayor reducción de morbi-mortalidad. Se randomizaron a tres grupos de intervención con tres objetivos de presión: ≤ 90 mmHg, ≤ 85 mmHg y ≤ 80 mmHg. La menor incidencia de eventos cardiovasculares se obtuvo con un presión diastólica de 82,6 mmHg. En el subgrupo de pacientes diabéticos (1.501 pacientes) se consiguió una reducción de un 51% en eventos cardiovasculares



cuando la presión arterial diastólica era inferior a 80 mmHg (fig. 6). Comparado con el grupo asignado a ≤ 90 mmHg se obtuvo una reducción de un 60% en enfermedad coronaria, un 43% de ictus y un 77% la mortalidad cardiovascular.

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que presiones arteriales $\leq 120/70$ mmHg están asociadas a un mayor número de episodios y mortalidad cardiovascular. Ahora bien, conseguir estas cifras de presión arterial no es fácil, especialmente en el paciente diabético. Una revisión de ensayos clínicos demuestra que más del 65% de los pacientes con hipertensión y diabetes van a requerir dos o más antihipertensivos para conseguir los objetivos de presión²⁶. En el estudio UKPDS cerca del 30% de los pacientes asignados al grupo de control más estricto de la PA precisaron tres o más fármacos antihipertensivos.

A raíz de estos estudios la gran mayoría de las guías clínicas de hipertensión recomendaron como objetivo terapéutico en pacientes diabéticos 130/85 mmHg si bien otras guías fueron más estrictas y establecieron el objetivo en 130/80 mmHg. Las más recientes, el JNC VII²⁷ y las guías conjuntas de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología²⁸ recomiendan empezar la intervención terapéutica en diabéticos con cifras de 130/80 mmHg para un mismo objetivo.

La reducción de la presión arterial aporta un gran beneficio cardiovascular

Estudios observacionales como el MRFIT¹¹ pusieron de manifiesto que cuanto mayor es la presión sis-

tólica, mayor es el riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos. Esto condujo a la hipótesis de que si controlamos el exceso de presión arterial en la población diabética podríamos disminuir la morbi-mortalidad cardiovascular en estos pacientes.

Los estudios de intervención en hipertensión, tanto los que comparan tratamiento activo frente a placebo como los que comparan fármacos diferentes, han demostrado que el tratamiento de la presión arterial disminuye significativamente la morbi-mortalidad cardiovascular. Este beneficio es aún más acusado en la población diabética. En 1990 MacMahon y cols.²⁹ demuestran en un meta-análisis de nueve estudios prospectivos que una caída de 10-12 mmHg en la presión sistólica y de 5-6 mmHg en la diastólica se acompaña de una reducción del 48% en la aparición de ictus y de un 16% en el riesgo de infarto de miocardio. Estos efectos eran independientes de las cifras basales de presión en los estudios.

El estudio UKPDS³⁰ examinó a 1.148 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2. El grupo asignado a un control de presión arterial más estricto ($<150/85$ mmHg) consiguió un 32% menos de muertes relacionadas con la diabetes, un 44% menos de ictus, y un 37% menos de episodios microvasculares (fig. 7).

Aunque en los estudios que compararon tratamiento frente a placebo el número de diabéticos es reducido, es en este subgrupo donde el beneficio del tratamiento es mayor. En el estudio Sist-Eur³¹ se incluyeron 492 pacientes diabéticos mayores de 60 años y se randomizaron a un esquema terapéutico basado en Nitrendipino o placebo. La mortalidad cardiovascular y los episodios cardiovasculares fueron el doble en aquellos diabéticos asignados a la

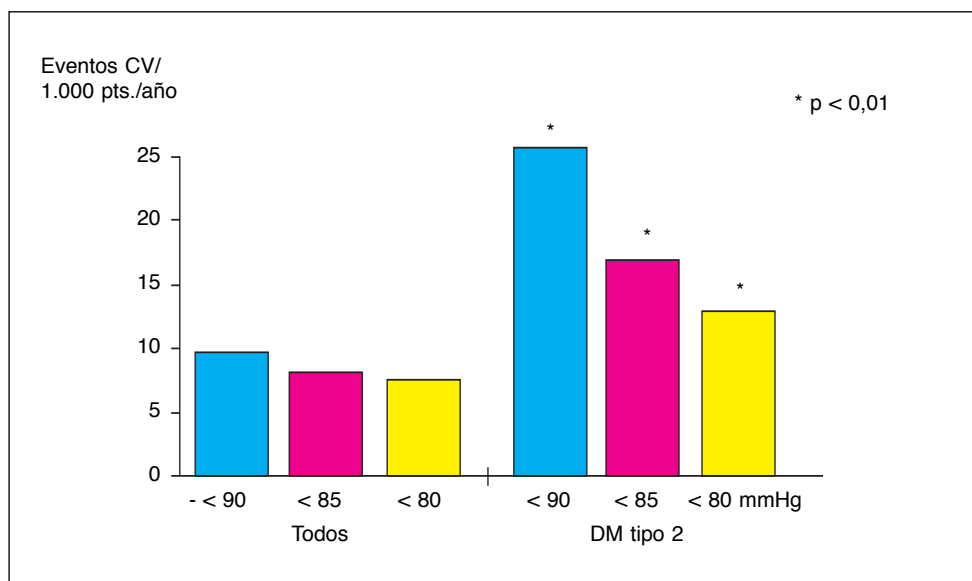


Figura 6.-Episodios cardiovasculares en pacientes diabéticos y no diabéticos en función de las cifras de presión diastólica. Estudio HOT (adaptado de Ref. 24).

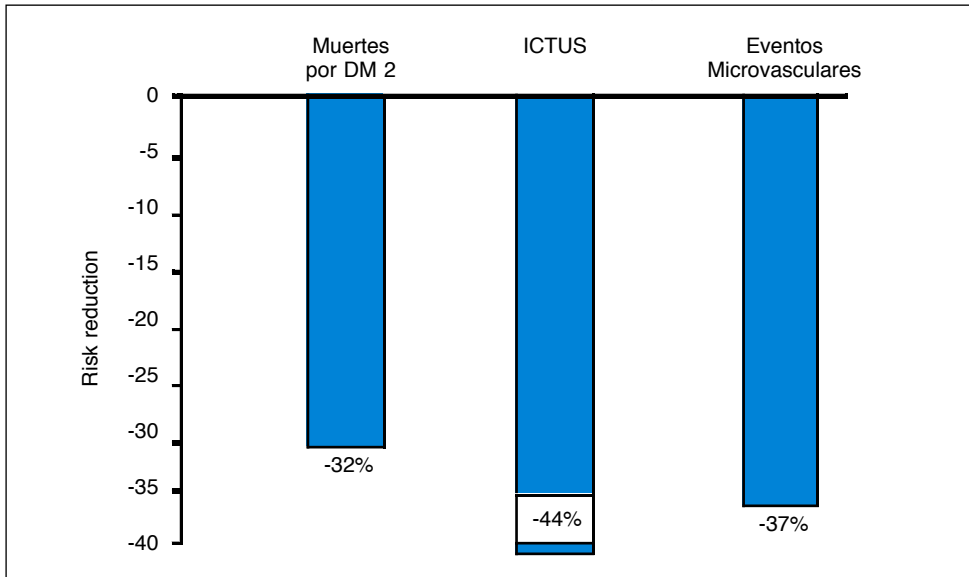


Figura 7.–El control más estricto de la presión arterial conlleva una significativa reducción de episodios cardiovasculares (adaptado de Ref. 29).

rama de placebo. Se observó una reducción del 70% en la mortalidad cardiovascular y de un 69% en la aparición de ictus. En un análisis posterior de los 583 diabéticos del estudio SHEP³² se observó una reducción del 34% en los episodios cardiovasculares en el grupo asignado a tratamiento activo (clortalidona). Los episodios coronarios se redujeron en un 55% frente a un 20% en el grupo de pacientes no diabético. Otro de los grandes estudios que comparan tratamiento activo frente a placebo es el estudio HOPE³³, si bien tiene unas características especiales puesto que no se trata de un estudio antihipertensivo. En este estudio se randomizaron 9.297 pacientes de alto riesgo cardiovascular, 3.577 de los cuales eran diabéticos, a recibir Ramipril o placebo. El objetivo primario (la suma de infarto de miocardio, ictus o muerte de causa cardiovascular) se redujo en un 25%. El ramipril redujo en un 22% la aparición de infarto de miocardio, en un 33% la presencia de ictus, en un 24% la aparición de nefropatía franca, y en un 37% la mortalidad cardiovascular. Una vez más en el estudio HOPE los pacientes diabéticos se beneficiaban aún más del tratamiento que la población no diabética. En la tabla I se encuentran resumidos los resultados de los principales ensayos realizados en diabéticos.

En algunos de los ensayos clínicos se ha puesto de manifiesto que determinados fármacos antihipertensivos pueden disminuir la incidencia de diabetes. En el estudio HOPE³³ se redujo en un 34% la aparición de diabetes. En el estudio CAPP³⁴ los que recibieron la opción de tratamiento de Captopril con o sin tiazida frente a los que recibieron tiazidas sólo o

beta bloqueante tuvieron una reducción en la aparición de diabetes del 11%. Otro estudio realizado con antagonistas de los receptores de la Angiotensina II, el estudio LIFE³⁵, en un escenario de hipertensión con hipertrofia ventricular izquierda, el tratamiento con Losartan frente a atenolol redujo en un 25% la aparición de diabetes. Otro estudio con antagonistas del receptor de Angiotensina II como el SCOPE³⁶ también ha demostrado que el tratamiento antihipertensivo con Candesartan reduce la incidencia de DM 2. Este efecto protector podría explicarse en parte por el hecho de que los fármacos que actúan inhibiendo el eje renina angiotensina mejoran la sensibilidad a la insulina. La menor incidencia de DM 2 cuando se tratan pacientes con HTA esencial también se ha objetivado con antagonistas del calcio (con Verapamilo en el estudio INVEST y con Nifedipino GITS en el estudio INSIGHT³⁷).

¿QUÉ NO CONOCEMOS DE LA RELACIÓN HTA-DIABETES?

¿Cómo conseguir un mejor control de presión arterial?

Si revisamos las presiones alcanzadas en los diferentes ensayos clínicos con diabéticos podemos concluir que es extraordinariamente difícil controlar la presión arterial sistólica. En el UKPDS³⁰ se obtuvo una presión al final del estudio de 144/82 mmHg, en el estudio HOT²⁵ una cifra media de 140/81 mmHg, en el estudio INSIGHT³⁷ una cifra media de 140/79

**Tabla I Comparación de los resultados de diferentes estudios en pacientes diabéticos e hipertensos**

Estudio	Año	N.º	Años	Caída TA	Fármaco	Resultados (n.º episodios)		
						IAM	Ictus	Mortalidad
UKPDS	1998	1.148	8,4	15/10	Captopril	73	21	75
				16/12	Atenolol	48	17	59
ABCD	1998	470	5	20/10	Enalapril	9	7	14
				20/10	Nisoldipino	27	11	18
FACET	1998	380	< 3	13/8	Fosinopril	10	4	4
				19/8	Amlodipino	13	10	5
HOT	1998	1.501	3,8	26/20	PAD < 90	14	17	30
				30/24	PAD < 80	7	12	17
CAPPP	1999	572	> 6	16/10	Captopril	10	24	17
				16/10	Diur/betablo	25	20	27
HOPE	2000	3.577	4,5	2/3	Ramipril	185	76	112
				0,5/2	Placebo	229	108	172
LIFE	2002	1.195	4,7	17/11	Losartan	41	51	63
				19/11	Atenolol	60	65	104

mmHg y en el MICROHOPE¹⁸ 140/77 mmHg. Tan sólo en el estudio ABCD³⁸ se consiguieron cifras de presión sistólica inferiores a 140 mmHg.

Si en la población incluida en los ensayos clínicos no se obtiene un adecuado control de las cifras de presión arterial, ¿qué cabe esperar en condiciones de práctica clínica habitual? En nuestro país, el estudio CONTROLPRES 2001⁴ demuestra que tan sólo el 13,9% de los pacientes hipertensos diabéticos cumplen objetivos de presión (<130/85 mmHg). Globalmente sólo el 32,2% de los hipertensos alcanzaban el control estricto de presión sistólica frente a un 60,4% de hipertensos con cifras de presión diastólica bajo control.

Otro factor a tener en cuenta es el número de fármacos necesarios para cumplir objetivos de presión. No sólo el control de la presión arterial sistólica es difícil, sino que para conseguirlo se necesitarán más de un fármaco, sobre todo en pacientes diabéticos. En el estudio HOT²⁵ más del 70% de los diabéticos requirieron al menos tres fármacos para conseguir el control de la presión arterial. En el estudio SIST-EUR³¹ aproximadamente dos tercios de los diabéticos requirieron dos o más fármacos, y en el estudio UKPDS³⁰ a los 9 años después de la randomización, el 30% de los asignados a un control estricto de la presión arterial (<150/85 mmHg) requirieron 3 o más fármacos para conseguir objetivos. A pesar de ello las cifras medias de

presión no fueron inferiores a 144/82 mmHg, control totalmente insuficiente si atendemos a las guías clínicas actuales.

El trabajo de Vasan y cols.⁹ demuestra que la presión arterial normal-alta (130-139/85-89 mmHg) conlleva un mayor riesgo cardiovascular que la presión arterial normal (120-130/80-84 mmHg), y esta más que la presión óptima (<120/80 mmHg). Estos resultados nos hacen pensar que si iniciamos antes la intervención terapéutica será más fácil el control de la presión arterial.

El uso de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) y la automedición domiciliar de la presión arterial (AMPA) son herramientas útiles a la hora de valorar el control tensional. Las mediciones mediante MAPA son más exactas al evitar el efecto de bata blanca y tiene una mayor reproducibilidad.

Las recientes guías clínicas conjuntas de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología²⁸ recomiendan iniciar las medidas no farmacológicas en diabéticos antes incluso de que aparezca hipertensión arterial. El inicio de la intervención terapéutica de forma precoz, la combinación de fármacos, y prestar una especial atención al componente sistólico de la presión arterial son las medidas recomendadas para conseguir un mejor control de presión en población diabética.

¿Cuál es el mejor fármaco antihipertensivo en diabéticos?

En los últimos años han aparecido muchos ensayos clínicos comparando la eficacia de varios regímenes de tratamiento entre sí. Hasta la fecha ningún fármaco se ha mostrado superior a otro en términos de morbi-mortalidad en DM 2. Se han demostrado diferencias entre los distintos fármacos en cuanto a protección de daño orgánico, y este parece especialmente relevante en población diabética.

Una de las primeras diferencias reside en la incidencia de diabetes tipo 2. No todos los fármacos protegen igual. Los hipertensos no tratados tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes que los tratados. Dentro de los tratados, parece que el grupo que mayor protección ofrece frente al desarrollo de diabetes son los IECA, y el que peor los beta bloqueantes⁸ (fig. 8).

Varios estudios han comparado los antagonistas del calcio dihidropiridínicos frente a IECA en hipertensos diabéticos. En el estudio ABCD³⁹ 470 hipertensos y diabéticos se randomizaron a recibir Nisoldipino y Enalapril. Aquellos que recibieron Enalapril tuvieron menos episodios cardiovasculares (fundamentalmente infartos de miocardio) que aquellos que recibieron Nisoldipino (fig. 9). El estudio FACET⁴⁰ incluyó a 380 diabéticos tipo 2 con hipertensión. Fueron randomizados a Fosinipril o Amlodipino. El número de infartos de miocardio fue similar en los dos grupos, pero el grupo que recibió Amlodipino

presentó mayor número de episodios cardiovasculares que el que recibió IECA (RR 1,8 con un IC 95% 1,0-3,1). Otros estudios como el STOP Hypertension-2⁴¹ encontró una menor incidencia de infarto de miocardio en el grupo tratado con IECA frente al que recibió Felodipino, un antagonista del calcio. El estudio NORDIL⁴² comparó un tratamiento basado en Diltiacen, un antagonista del calcio no dihidropiridínico frente a otro basado en beta bloqueante y diurético. Tras su finalización se encontró un menor riesgo de ictus en el grupo de Diltiacen. Por el contrario aunque no fue significativa se encontró una tendencia a mayor número de infartos de miocardio, muertes de origen cardiovascular y episodios de insuficiencia cardíaca en el grupo asignado al antagonista del calcio.

En el estudio CAPP³⁴ se comparó el tratamiento con Captopril frente a un tratamiento clásico a base de beta bloqueante, diurético o ambos. Tras 6,1 años de seguimiento se encontró una reducción del 14% en el objetivo primario (ictus fatal y no fatal, infarto de miocardio y muerte de causa cardiovascular) a favor de Captopril en los 572 pacientes con diabetes tipo 2.

Recientemente los nuevos antagonistas de los receptores de la Angiotensina II han demostrado retrasar la aparición y la progresión de nefropatía diabética. En el estudio IRMA-2²¹ el tratamiento con 300 mg de Irbersartan redujo en un 10% la aparición de nefropatía franca frente a placebo. Este efecto fue independiente del descenso en la presión arterial. El

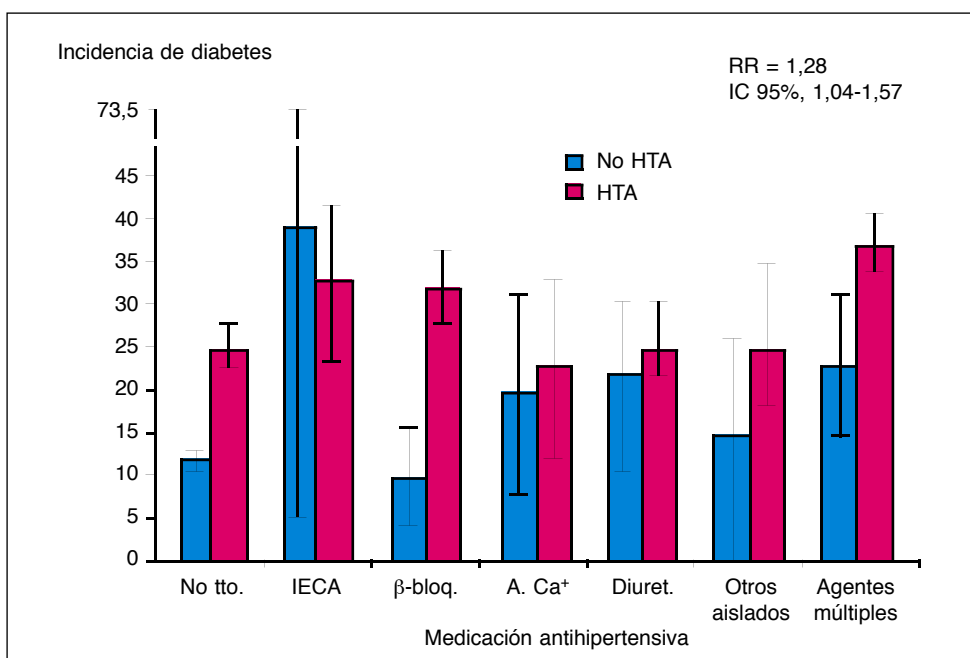


Figura 8.—Incidencia de diabetes mellitus en función del tratamiento antihipertensivo (adaptado de Ref. 8).

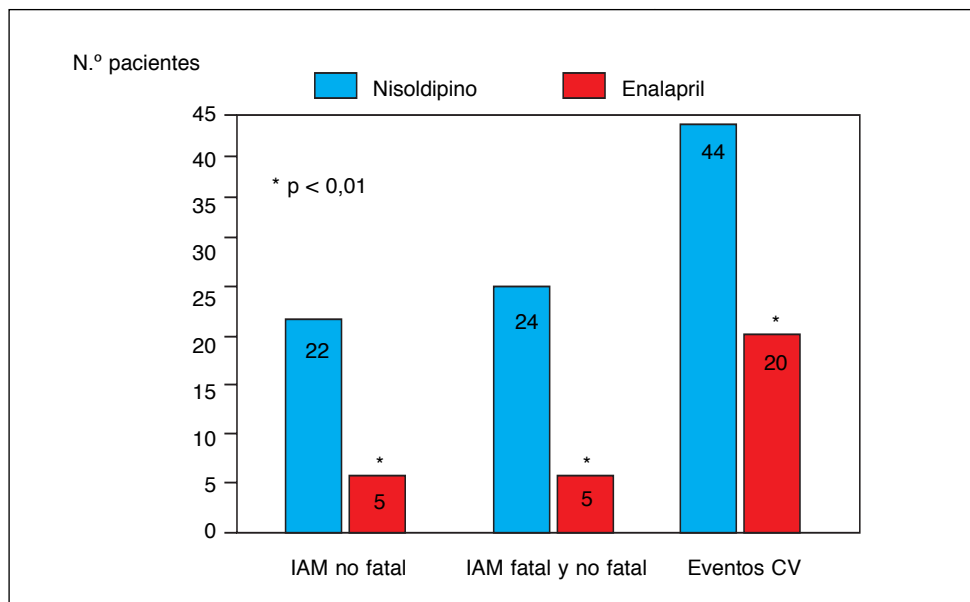


Figura 9.—Episodios cardiovasculares en pacientes diabéticos: nisoldipino vs enalapril. Estudio ABCD (adaptado de Ref. 38).

estudio IDNT⁴³ realizado en 1.715 pacientes con nefropatía diabética demostró que el tratamiento con Irbersartan a dosis de 300 mg frente a placebo y a Amlodipino reducía el riesgo de presentar insuficiencia renal terminal en un 23%. El objetivo primario que consistía en el tiempo hasta que se doblase la cifra de creatinina plasmática también fue un 33% menor que en el grupo de placebo y 37% menor que en el grupo de Amlodipino. Finalmente en el estudio RENAAL⁴⁴ 1.513 pacientes diabéticos con nefropatía recibieron 100 mg de Losartan o placebo. Aquellos incluidos en el grupo de Losartan consiguieron una reducción en el objetivo primario de un 16%. El objetivo primario era la suma del necesario para doblar la cifra de creatinina, aparición de insuficiencia renal terminal o muerte.

En los últimos años han aparecido nuevas evidencias a favor de los antagonistas de los receptores de la Angiotensina 2, y así el estudio LIFE³⁵ que comparó Losartan frente Atenolol en hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda consigue reducir los episodios cardiovasculares en un 13% y la aparición de ictus en un 26%. Otro estudio con ARA II, el estudio SCOPE³⁶ con Candesartan también consigue una reducción de ictus de un 24%. En ambos estudios se objetiva una reducción en la aparición de diabetes de un 25 y un 20% respectivamente.

En cualquier caso el abordaje terapéutico de un paciente hipertenso y diabético es complejo. El control de las cifras de presión arterial es de vital importancia, pero no menos importante es el control metabólico (HbA1c < 6,5%), el control de los lípidos, las medidas higiénico dietéticas y el tratamiento antiagregante a

dosis bajas. En el estudio Steno⁴⁵ recientemente publicado, se compara una estrategia de tratamiento intensivo con una convencional en pacientes con diabetes tipo 2 en una unidad de riesgo vascular. Tras 8 años de seguimiento se obtuvo una reducción del 61% en episodios cardiovasculares a favor del tratamiento intensivo. En este estudio menos del 20% tenían la HbA1c < 6,5% y menos del 45% cumplían objetivos de presión arterial sistólica (< 130 mmHg).

Podemos concluir que para conseguir el objetivo terapéutico de 130/80 mmHg se deben utilizar todos los fármacos antihipertensivos disponibles siempre que sean bien tolerados. Para ello serán necesarias la combinación de varios fármacos antihipertensivos. Junto con el tratamiento farmacológico se debe incidir en medidas no farmacológicas como la reducción de peso, disminuir la ingesta de sal y abandonar el hábito tabáquico. Ante la presencia de microalbuminuria o afectación renal por la diabetes parece razonable plantarse la utilización de un inhibidor de los receptores de la Angiotensina II. Por último, sólo un abordaje integral de todos los factores de riesgo permitirá reducir la morbi-mortalidad de estos pacientes, haciendo especial hincapié en el estricto control de la presión arterial, especialmente el componente sistólico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Cruz JJ, Guallar P, Rey J: Blood pressure in Spain: distribution, awareness control and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension* 1998; 32: 998-1002.

2. King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
3. Costa B, Piñol JL, Martín F, Donado A, Castell C y el grupo de investigación ITG: Incidencia significativa de la diabetes tipo 2 en la población española de alto riesgo. Resultados del estudio ITG (2). *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 287-293.
4. Coca A: Evolución del control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Controlpres 2001. *Hipertensión* 2002; 19: 390-399.
5. González-Juanetey JR, Alegría E, García Acuña JM, González Maqueda I y Lozano JV: Impacto de la diabetes en las enfermedades cardíacas en España. *Estudio CARDIOTENS* 1999. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 686-691.
6. Sowers JR, Epstein M: Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease and nephropathy: an update. *Hypertension* 1995; 26: 869-879.
7. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P: The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. Technical review. *Diabetes Care* 2002; 25: 134-147.
8. Gress TW, Nieto FJ, Shanar E, Wofford MR, Brancati FL: Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-912.
9. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH: Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994; 17: 1247-1251.
10. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291-1297.
11. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: Diabetes, other risk factors and 12-years cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.
12. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, Pyorala K, Laasko M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-243.
13. Evans JM, Wang J, Morris AD: Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002; 324: 939-943.
14. The Hypertension in Diabetes Study Group. Hypertension in Diabetes Study (HDS): II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 1993; 11: 319-325.
15. Martínez MA, García Puig J, Martín JC, Guallar-Castillón P, Aguirre de Cárcer A, Torre A, Armada E, Nevado A, Madero RS on behalf of the MAPA-Area 5 working group: frequency and determinants of white coat hypertension in mild to moderate hypertension. A primary care based study. *Am J Hypertens* 1999; 12: 251-259.
16. Puig JG, Ruilope LM, Ortega R: Antihypertensive treatment efficacy in type II diabetes mellitus. Dissociation between casual and 24-hour ambulatory blood pressure. Spanish Multicenter Study Group. *Hypertension* 1995; 26: 1093-1099.
17. Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Nielsen FS, Parving HH: Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 1303-1309.
18. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. Results of the HOPE and micro-HOPE study. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
19. Martínez MA, Moreno A, Aguirre A, Cabrera R, Rocha R, Torre A, Nevado A y cols.: Frequency and determinants of microalbuminuria in mild hypertension: a primary care-based study. *J Hypertens* 2001; 19: 319-326.
20. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group: Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Ann Intern Med* 2001; 134: 370-379.
21. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: The effect of irbersartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
22. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper, Watts RW, Cooper ME for the CALM study group: Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candersartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440-1444.
23. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA y cols.: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-419.
24. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliot W, Epstein M, Toto R, Tuttle K y cols.: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661.
25. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S y cols.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Hot Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
26. Bakris GL: Maximizing cardio-renal benefits: achieve blood pressure goals. *J Clin Hypertens* 1999; 1: 141-148.
27. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL y cols.: The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The JNC t report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
28. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
29. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R y cols.: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged difference in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
30. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
31. Tuomilehto J, Rastenyte D, BirkenhägerWH, Thijs L, Antikainen R, Bulpit CJ y cols., for the Systolic Hypertension Europe Trial Investigators: effects of calcium-channel blockers in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-684.
32. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H y cols.: Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276: 1886-1992.
33. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigator. Effects of an Angiotensin-Converting enzyme inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
34. Hansson L, Lindholm LH, Nistaken L, Lanke J, Hedner T, Niklason A y cols.: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-616.



35. Dahlöf D, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U y cols.: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
36. Lithel H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B y cols., for the SCOPE Study Group: the study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-886.
37. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, De Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T y cols.: Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-372.
38. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW: Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Supl. 2): B54-64.
39. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW: The effect of nisoldipine as compared with Enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insuline-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-654.
40. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F: Outcome results of the fosinopril versus amiodipine cardiovascular events randomised trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
41. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Linjer E y cols.: Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in the elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000; 18: 1671-1675.
42. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO y cols.: Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension : the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *Lancet* 2000; 356: 359-365.
43. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E y cols.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
44. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G y cols.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
45. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.



Diabetes mellitus y cardiopatía isquémica: revascularización miocárdica

A. Sánchez-Recalde, G. Galeote, J. García, E. Armada, I. González-Maqueda, O. Bernal, L. Calvo, N. Sobrino y J. A. Sobrino

Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista y Servicio de Cardiología.
Hospital General Universitario La Paz. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica cuya morbilidad y mortalidad a largo plazo deriva principalmente del desarrollo de patología vascular aterosclerótica. La DM tipo 2 es la forma más frecuente, y su prevalencia está aumentando paralelamente al incremento de la edad poblacional y a la incidencia de la obesidad e inactividad física en las sociedades de los países desarrollados. Debido a este aumento, está adquiriendo el grado de pandemia y se prevé que habrá en el mundo 230 millones de diabéticos en el año 2010¹⁻³. La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en pacientes con DM tipo 2. Diversos estudios epidemiológicos demostraron que el riesgo de muerte cardiovascular es de 2 a 6 veces mayor en los pacientes diabéticos que en la población no diabética^{3,4}. Además, existe la evidencia de que los pacientes diabéticos tienen el mismo riesgo de padecer un evento coronario que los pacientes no diabéticos con cardiopatía isquémica^{5,6}. Esto sugiere que subyacente a la DM, puede existir una extensa aterosclerosis coronaria sin obvia manifestación clínica. Por tanto, la prevalencia de enfermedad cardiovascular es mayor y con un peor pronóstico en los pacientes diabéticos que en la población general. Otros problemas cardiológicos específicos de los pacientes diabéticos son la miocardiopatía diabética y la neuropatía autonómica, los cuales pueden provocar insuficiencia cardíaca, isquemia silente, y un riesgo incrementado de arritmias ventriculares^{7,8}. Por este motivo, actualmente se considera a la DM no como un simple factor independiente de riesgo, sino como una «verdadera enfermedad cardiovascular» que provoca un gran consumo de recursos sanitarios en los países desarrollados¹.

Como hemos comentado, la alta incidencia y la severidad de la enfermedad aterosclerótica en el paciente diabético hace que la indicación de revascularización coronaria sea frecuente, estando presente la DM en aproximadamente el 20-30% de los pacientes revascularizados tanto percutánea como quirúrgicamente⁹. Las indicaciones de revasculariza-

ción coronaria son las mismas en los pacientes diabéticos que en la población general, pero los resultados a medio y largo plazo son peores¹⁰. Especial controversia suscitó el subgrupo de pacientes diabéticos con enfermedad multivaso, en el que la cirugía de revascularización coronaria demostró en diversos estudios, una supervivencia mayor a largo plazo que la angioplastia coronaria¹¹.

Sin embargo, el importante avance experimentado en los últimos años, tanto en la cardiología intervencionista (uso rutinario de stent, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), stents liberadores de fármacos antiproliferativos, braquiterapia...) como en la cirugía cardíaca (cirugía sin circulación extracorpórea, doble injerto arterial de mamaria...), abre un nuevo horizonte en el tratamiento de la enfermedad coronaria, y especialmente en los pacientes diabéticos, sobre todo con enfermedad multivaso. Por tanto, el enfoque terapéutico óptimo del paciente diabético continúa siendo objeto de grandes estudios cardiovasculares y sigue resultando un desafío para la cardiología actual y futura. El objetivo de esta revisión es describir los mecanismos fisiopatológicos responsables de la peor evolución de la enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos, evaluar el impacto de los estudios clínicos sobre la revascularización tanto percutánea como quirúrgica y finalmente dibujar un esquema práctico y actualizado de manejo de este subgrupo de enfermos de alto riesgo coronario.

RASGOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD CORONARIA EN EL PACIENTE DIABÉTICO

La aterosclerosis es la responsable del 80% de la mortalidad y del 75% de los ingresos hospitalarios en los pacientes diabéticos¹². Estudios realizados en autopsias demostraron que la aterosclerosis coronaria de los pacientes diabéticos es más severa, con afectación de un mayor número de vasos, una distribución más difusa y con un mayor número de placas complicadas (ulceradas y con trombo) que en la



población no diabética¹³⁻¹⁵. Este hallazgo fue igualmente corroborado por estudios coronariográficos, en los cuales, se observó una aterosclerosis más severa tanto a nivel proximal como a nivel distal del árbol coronario, un menor desarrollo de circulación colateral, la presencia de un mayor número de placas inestables y una mayor progresión de las lesiones ateromatosas en los pacientes diabéticos¹⁶⁻¹⁹.

La vasculopatía asociada a la diabetes se debe probablemente a una compleja interrelación de alteraciones metabólicas y fisiológicas. En resumen, las principales alteraciones son las siguientes:

– *Disfunción endotelial*. La disfunción endotelial precede tanto a las complicaciones macro como microvasculares de la DM²⁰. El primer mediador de la disfunción endotelial diabética es la hiperglucemia, que induce un incremento en la producción de radicales libres de oxígeno y favorece la glicación no enzimática de lipoproteínas, originando los productos finales de glucosidación avanzada (AGE)²¹. La activación del receptor de los AGE en la superficie de las células endoteliales, macrófagos y células musculares lisas puede originar una respuesta inflamatoria que podría estar implicada en la génesis y progresión de las placas de ateroma²²⁻²⁵. La hemoglobina A1c es un producto de la glicación no enzimática y se correlaciona con los niveles de los AGE. Podemos asumir que el control glucémico estricto con un objetivo de una hemoglobina A1c < 7% podría ser beneficioso en el control del proceso aterogénico. Además la insulina que experimentalmente produce vasodilatación, en presencia de hiperglucemia y de un estado de resistencia a la insulina, dicha vasodilatación es abolida²⁶.

– *Alteraciones de la coagulación*. La DM predispone a anomalías en la funcionalidad plaquetaria, y en los sistemas de coagulación y fibrinolítico, que favorecen el proceso trombotico. Las plaquetas exhiben un aumento en su adhesividad y agregabilidad²⁷. Factores protrombóticos como el VII, factor de von Willebrand y el fibrinógeno presentan niveles sanguíneos aumentados en los pacientes diabéticos²⁸. El inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) está incrementado en sangre y en la pared arterial de pacientes diabéticos e individuos con resistencia a la insulina produciendo una alteración en el sistema fibrinolítico^{29,30}.

– *Dislipemia*. Los tres componentes de la «dislipemia aterogénica» asociada a la DM tipo 2 son: niveles incrementados de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en triglicéridos, descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), y lipoproteínas de baja densidad (LDL) de pequeño tamaño y densas^{31,32}. La fisiopatología de esta dislipemia resulta de una compleja relación entre la hiperglucemia y el estado de resistencia a la insulina³³. Este pa-

trón lipoproteico aterogénico suele estar presente años antes del desarrollo de la DM³⁴. El grado del control glucémico es el mayor determinante de los niveles de estas lipoproteínas y un tratamiento intensivo con insulina puede mejorar, aunque no normalizar estas alteraciones lipoproteicas^{35,36} (ver fig. 1, mecanismos aterogénicos de la DM).

Debido a la complejidad de las alteraciones imbricadas en el proceso aterogénico del paciente diabético (ver tabla I) es necesario una aproximación terapéutica multifactorial y agresiva que incluya un control estricto de la glucemia y de los factores de riesgo asociados a la diabetes.

INTERVENCIONISMO PERCUTÁNEO EN EL PACIENTE DIABÉTICO

Angioplastia coronaria con balón

El porcentaje inicial de éxito de la angioplastia coronaria con balón en pacientes diabéticos (85-96%) es similar al alcanzado en pacientes no diabéticos, a pesar de las peores características clínicas y angiográficas basales (SCA con más presencia de trombo, antecedentes de infarto o cirugía previa, más calcificación coronaria, disfunción sistólica ventricular izquierda)^{38,39}. En el clásico estudio de la Universidad de Emory³⁸ realizado entre 1980 y 1990, se analizó el resultado de la angioplastia con balón comparando 1.133 pacientes diabéticos frente a 9.300 no diabéticos. Los pacientes diabéticos presentaron una tasa de eventos baja durante la hospitalización (3%). A los 5 años de seguimiento, la tasa de supervivencia fue menor en pacientes diabéticos frente a no diabéticos (89% vs 93%), debido principalmente, a una mayor incidencia de infarto de miocardio (19% en diabéticos vs 11% en no diabéticos). En este estudio, los predictores independientes de mortalidad fueron la presencia de DM, la edad avanzada, la disfunción ventricular, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad multivasa. El Registro del National Heart, Lung and Blood Institute³⁹ comparó los resultados de la angioplastia con balón en 281 pacientes diabéticos frente a 1.833 no diabéticos entre 1985 y 1986. El objetivo final compuesto de mortalidad, infarto de miocardio y necesidad de revascularización urgente durante la hospitalización fue del 11% en diabéticos frente al 6,7% en no diabéticos ($p < 0,01$), con una mortalidad mayor en los diabéticos (3,2% vs 0,5%). A los 9 años de seguimiento, la mortalidad fue el doble en diabéticos comparado a no diabéticos (35,9% vs 17,9%). Los pacientes diabéticos también mostraron una mayor incidencia de infarto no fatal (29% vs 19%) y de necesidad de nuevas revascularizaciones, tanto quirúrgicas (35,9% vs 17,9%) como percutáneas (44% vs 37%). Después



Tabla I Factores de riesgo asociados a la DM que favorecen la arteriosclerosis³⁷

Factores Clínicos

- Edad avanzada
- Sexo femenino
- Obesidad
- Hipertensión arterial
- Dislipemia
- Infarto de miocardio antiguo
- Cirugía de revascularización previa

Factores Biológicos

- Disfunción endotelial
- Reserva coronaria disminuida
- Actividad plaquetaria aumentada
- Aumento de la secreción de tromboxano A2
- Incremento de la activación plaquetaria
- Niveles altos de fibrinógeno y factor VII
- Actividad disminuida de antitrombina III
- Altos niveles del inhibidor del activador del plasminógeno

Factores Angiográficos

- Enfermedad coronaria difusa y distal
- Vaso de referencia pequeño
- Enfermedad multivaso
- Enfermedad de tronco principal izquierdo
- Pobre desarrollo de circulación colateral
- Fracción de eyección disminuida
- Formación de trombo severo.

se demostró que la enfermedad coronaria presenta una mayor progresión en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos^{44,45}. Así, Rozenman y cols.⁴⁶ demostró que los pacientes diabéticos desarrollan con más frecuencia que los no diabéticos, nuevas lesiones coronarias en localizaciones no tratadas, sobre todo en los vasos manipulados durante el procedimiento de la angioplastia. También se demostró que la aparición de nuevas lesiones coronarias se correlaciona con una mayor mortalidad a 5 años (RR: 1,27 por cada nueva lesión angiográfica encontrada)⁴⁷. Como tercer factor de mal pronóstico está la dificultad para conseguir una revascularización completa de todos los territorios isquémicos con la angioplastia en los pacientes diabéticos⁴⁸.

Como resumen, cabe mencionar que en estos estudios el éxito inicial de la angioplastia con balón y la evolución hospitalaria fue similar entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos, pese a unas peores características clínicas y angiográficas basales en los diabéticos. Sin embargo, el pronóstico a largo plazo fue claramente peor en los pacientes diabéticos, tanto por la alta incidencia de infartos y necesidad de nuevas revascularizaciones como por la

alta tasa de mortalidad. Esta peor evolución en los pacientes diabéticos se puede explicar, en parte, por la alta incidencia de reestenosis oclusiva que se correlaciona con una disminución de la fracción de eyección y de forma independientemente con una mayor mortalidad. Otros factores implicados, son la dificultad de la angioplastia para conseguir una revascularización completa de todos los territorios isquémicos y una rápida progresión de la enfermedad coronaria con un índice mayor de desarrollo de nuevas lesiones, sobre todo en arterias coronarias manipuladas durante el procedimiento de angioplastia.

Angioplastia coronaria con stent

Actualmente la angioplastia con stent es la técnica de revascularización coronaria percutánea más utilizada, llegando a implantarse en el 88% de los procedimientos en el año 2001 según el Registro de la Sección de Hemodinámica de la Sociedad Española de Cardiología⁴⁹. Al igual que con la angioplastia con balón, el porcentaje de éxito inicial con stent es similar en diabéticos (92-100%) y en no diabéticos³⁷. En la mayoría de series, la incidencia del parámetro de valoración final formado por la mortalidad, infarto no fatal y cirugía urgente durante la fase hospitalaria fue similar entre pacientes diabéticos y no diabéticos variando entre el 0,7 y 6,7%³⁷. En un estudio español realizado por el grupo de la Fundación Jiménez Díaz⁵⁰, se comparó los resultados de la angioplastia convencional frente al stent en 58 pacientes diabéticos y 244 no diabéticos. Tras un seguimiento de 6 meses, los pacientes diabéticos tratados con balón convencional tuvieron una mayor incidencia de reestenosis comparado con el stent (64% vs 24%, $p < 0,05$), pero esta tasa de reestenosis fue similar entre los diabéticos y no diabéticos (24% vs 23%). Igual resultado fue publicado por el grupo francés de Lille⁴¹, en el cual la reestenosis tras el implante de stent fue similar entre diabéticos y no diabéticos, pero la utilización de stent redujo la incidencia de reestenosis del 63% al 25% y de reestenosis oclusiva del 14% al 2%, comparado con el balón convencional. El mismo grupo intervencionista de Lille, en un estudio con 314 pacientes diabéticos tratados con stent o balón⁵¹, mostró que la reestenosis y su forma oclusiva se redujo significativamente a los 6 meses con el uso del stent (27% vs 62%, $p < 0,001$ y 4% vs 13%, $p < 0,005$, respectivamente). Este hecho se asoció con una disminución significativa de la fracción de eyección a los 6 meses en los tratados con balón ($-2,4 \pm 10,9\%$, $p = 0,02$), hallazgo que no fue observado en el grupo tratado con stent. A los 4 años de seguimiento, se observó en el grupo tratado con stent una reducción significativa del parámetro de valoración final com-

puesto de muerte e infarto no fatal (14,8% vs 26%, $p = 0,02$), hallazgo atribuible a la menor proporción de reestenosis oclusiva y preservación de la función ventricular. La necesidad de nueva revascularización se redujo significativamente en el grupo tratado con stent (35,4% vs 52,1%, $p < 0,001$) (ver fig. 2 donde se muestra la tasa de reestenosis comparando balón vs stent en distintas series de pacientes diabéticos)^{41,50-52}. Elezi y cols.⁵³ en un estudio con 715 pacientes diabéticos, describieron una tendencia a una tasa mayor de trombosis subaguda en pacientes diabéticos frente a no diabéticos (3,2% vs 2,0%, $p = 0,06$). La supervivencia al año en pacientes diabéticos fue del 73% frente al 78,5% en no diabéticos ($p < 0,001$) y la incidencia de reestenosis y su forma oclusiva fue significativamente mayor en los diabéticos frente a los no diabéticos (37,5% vs 28,3%, $p < 0,001$ y 5,3% vs 3,4%, $p = 0,03$, respectivamente). El grupo de Washington⁵⁴ estudió la influencia del tipo de diabetes sobre el pronóstico tras la revascularización con stent en 954 pacientes. Los pacientes que requirieron tratamiento con insulina presentaron un mayor riesgo de revascularizaciones adicionales sobre la lesión tratada comparado con los diabéticos no insulino-dependientes y los no diabéticos (28% vs 17,6%, 16,3%, $p < 0,05$). La DM insulino-dependiente fue un predictor independiente de eventos cardiovasculares y de necesidad de nuevas revascularizaciones sobre el vaso tratado. En la enfermedad multivaso, el análisis del subgrupo de pacientes diabéticos del estudio Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS)⁵⁵, demostró que los pacientes diabéticos con enfermedad

multivaso tratados con stent tuvieron una menor supervivencia, con una mayor necesidad de nuevas revascularizaciones comparado con los pacientes no diabéticos (63,4% vs 76,2%, $p = 0,04$), sobre todo en aquellos pacientes que requirieron insulino-terapia (ver fig. 3, que muestra la reestenosis tras stent de los pacientes diabéticos vs no diabéticos en distintos estudios)^{41,53,56,58}.

Existen principalmente 2 predictores de mal pronóstico tras el implante de stent coronario en el paciente diabético:

– *Tamaño del vaso*: el diámetro de referencia del vaso es un predictor independiente de reestenosis en el diabético. En el estudio de Süsselbeck y cols.⁵⁷ la reestenosis fue 2 veces mayor en pacientes diabéticos frente a los no diabéticos sólo cuando el diámetro de referencia fue < 3 mm (44% vs 23%, $p = 0,002$), mientras que en vasos > 3 mm no hubo diferencias significativas entre los diabéticos y no diabéticos (18% vs 15%). En el estudio de Lau y cols.⁵⁸ los pacientes diabéticos tratados con stents con un diámetro $< 2,7$ mm tuvieron una reestenosis significativamente mayor que los no diabéticos (71% vs 24%, $p < 0,0028$), mientras que en los tratados con stents $> 2,7$ mm la diferencia con los no diabéticos fue menor (31% vs 23%, $p = 0,006$).

– *Insuficiencia renal*: el grupo de la Cleveland, Ohio⁵⁹, demostró que la presencia de proteinuria dentro del grupo de diabéticos aumentaba significativamente la mortalidad a los 2 años: 9,1%, 16,2% y 43,1% ($p = 0,001$) para los diabéticos sin proteinuria, con baja concentración y con alta concentración, respectivamente. En los estadios iniciales de la nefropa-

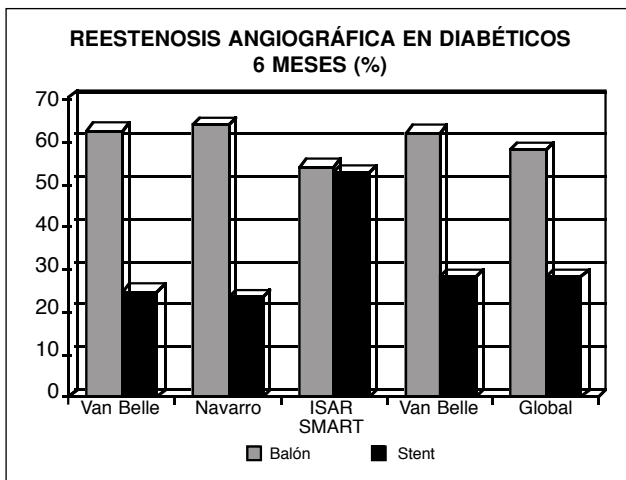


Figura 2.—Se muestra la reestenosis angiográfica a los 6 meses en pacientes diabéticos tratados con balón vs stent, en distintas series publicadas. Datos extraídos de Van Belle y cols.⁴¹; Navarro y cols.⁵⁰; ISAR SMART: Intracoronary Stenting or Angioplasty for Restenosis Reduction in Small Arteries⁵²; Van Belle y cols.⁵¹.

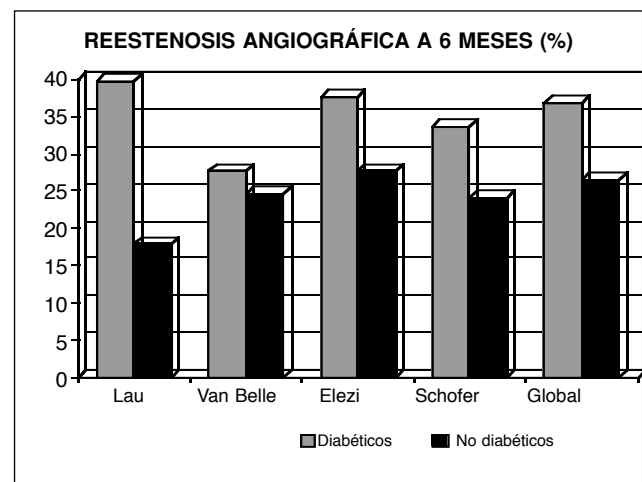


Figura 3.—Se muestra la reestenosis angiográfica a los 6 meses comparando pacientes diabéticos y no diabéticos en distintas series publicadas. Datos extraídos de Lau y cols.⁵⁸; Van Belle y cols.⁴¹; Elezi y cols.⁵³; Schofer y cols.⁵⁶.

tía diabética es frecuente encontrar la asociación de múltiples factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial, perfil lipoproteico aterogénico y un estado de hipercoagulabilidad^{60,61}. Paralelamente a la severidad de la alteración de la función renal se produce una progresiva y rápida acumulación de los AGE en la circulación y tejidos, con los efectos aterogénicos anteriormente mencionados⁶².

Como resumen, la utilización del stent en el paciente diabético mejoró los resultados a corto y a largo plazo, y redujo la incidencia de reestenosis en relación con la angioplastia convencional. Sin embargo, el pronóstico a medio y largo plazo es peor comparado con los no diabéticos, sobre todo los pacientes insulino-dependientes y con insuficiencia renal. Este hallazgo se trató de explicar en parte, por la mayor incidencia de reestenosis, sobre todo oclusiva, que al igual que ocurría en la angioplastia convencional se relacionó con una menor tracción de eyección y con una menor supervivencia a largo plazo.

Mecanismos fisiopatológicos de la reestenosis

La alta incidencia de reestenosis, tal y como hemos comentado, es un factor implicado en el peor pronóstico de los pacientes diabéticos. Las alteraciones metabólicas, hematológicas y bioquímicas característi-

cas de la DM probablemente participan en la compleja reacción inflamatoria que se produce tras el daño vascular provocado por la angioplastia³⁷. Mediante estudios con ecografía intravascular, se demostró que en los diabéticos la reestenosis se debe fundamentalmente a la hiperplasia intimal, que es mayor que en los no diabéticos, tanto en la angioplastia convencional como con el implante de stent⁶³. La formación de la neointima es consecuencia de la acumulación de células musculares lisas y de matriz extracelular⁶⁴. Se ha demostrado que la insulina in vitro es un agente mitógeno de diversos tipos celulares, como las células musculares lisas y los fibroblastos⁶⁵. El estado de resistencia a la insulina y la hiperglucemia aumentan la síntesis de factores que estimulan la proliferación de las células musculares lisas, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor 1 de crecimiento insulina-like (IGF-1). Otros factores inducen la producción de matriz extracelular por las células musculares lisas, como el factor beta transformador del crecimiento (FGF-β)⁶⁶. Además, la hiperglucemia inhibe la síntesis de heparán sulfato de la matriz extracelular, que es un potente inhibidor de las células musculares lisas, lo que facilita su proliferación⁶⁴. Adicionalmente, los AGE ayudan al proceso de reestenosis al reclutar y activar células inflamatorias, y alterar las propiedades funcionales de los componentes de la matriz extracelular mediante el proceso de glicación⁶⁷ (ver fig. 4).

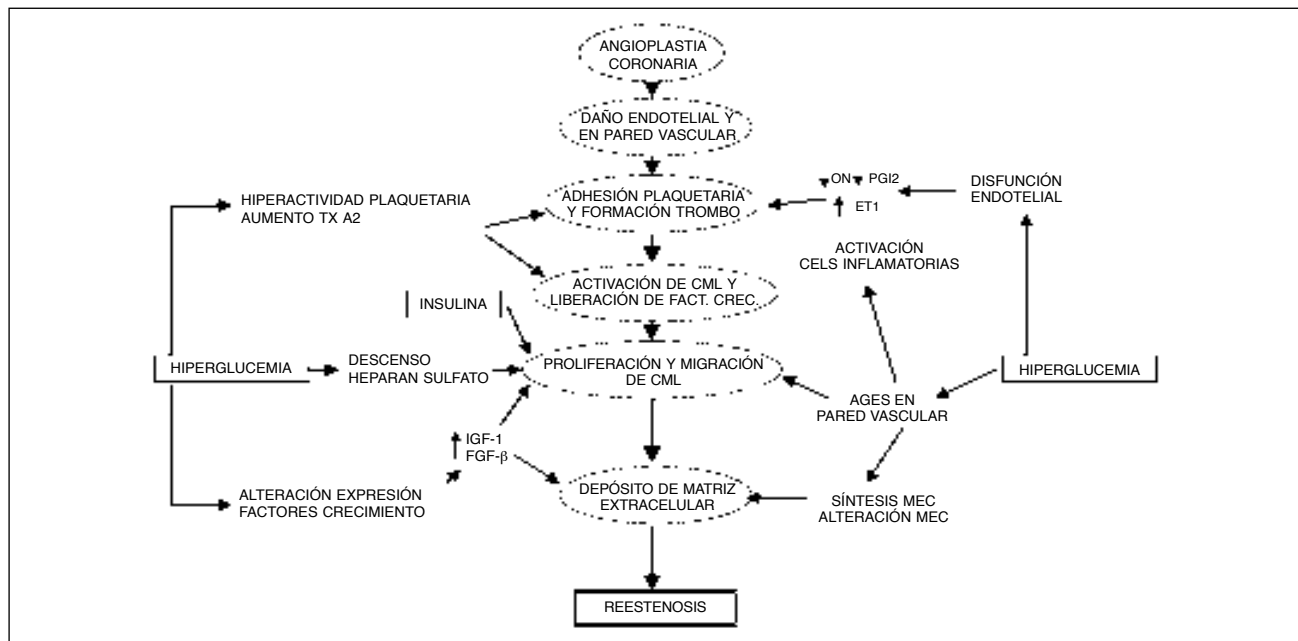


Figura 4. Fisiopatología de la reestenosis en el diabético. ON: óxido nítrico; PG I2: prostaglandina I 2; ET-1: endotelina 1; TxA2: tromboxano A2; AGES: productos finales de la glicoxidación avanzada; IGF-1: factor 1 de crecimiento insulina-like; FGF-β: factor beta transformador del crecimiento; CML: células musculares lisas; MEC: matriz extracelular; Fact. Crec.: factores de crecimiento.

Inhibidores GP IIb/IIIa en el paciente diabético

Los potentes inhibidores plaquetarios GP IIb/IIIa han supuesto un importante avance en el tratamiento coadyuvante del intervencionismo coronario. Actualmente disponemos de 3 fármacos, siendo el abciximab el más usado en intervencionismo y del que más información disponemos. En los pacientes diabéticos, según apunta Lincoff⁶⁸, se ensayaron distintos inhibidores GP IIb/IIIa, con distintos procedimientos de revascularización (stent vs no stent), y se utilizaron diferentes parámetros de valoración final y períodos de seguimiento, lo que podría contribuir a la percepción de inconsistencia en cuanto al beneficio de los inhibidores GP IIb/IIIa.

De los estudios con inhibidores GP IIb/IIIa durante el intervencionismo percutáneo, en 5 se analizó con detalle el resultado y el pronóstico de los diabéticos frente a los no diabéticos. En 4 de ellos se comparó un inhibidor GP IIb/IIIa frente a placebo en una población de 2.099 diabéticos (EPIC, EPILOG Y EPISTENT con abciximab y el ESPRIT con eptifibatide)^{69,70} y en el estudio TARGET⁷¹ se comparó el abciximab frente al tirofiban en 1.117 diabéticos. En el ESPRIT, TARGET y un brazo del EPISTENT la revas-

cularización en primera intención fue con stent. La figura 5 nos muestra que la reducción del parámetro de valoración final formado por muerte, infarto y revascularización urgente a 30 días con abciximab y eptifibatide frente a placebo, fue significativa y de una magnitud similar en diabéticos y en no diabéticos, hallazgo concordante con otros estudios recientes que muestran un pronóstico inmediato en cuanto a complicaciones isquémicas similar entre ambos grupos⁶⁸. Los resultados del abciximab en pacientes diabéticos fueron analizados en un meta-análisis realizado por Bhatt y cols.⁶⁹ que incluyó los 3 estudios con abciximab frente a placebo (EPIC, EPILOG y EPISTENT). De este meta-análisis se pueden extraer 3 conclusiones importantes, una es que la mortalidad al año se igualó en los pacientes diabéticos sometidos a intervencionismo percutáneo y tratados con abciximab, a la de los pacientes no diabéticos tratados con placebo (ver fig. 6). De esta forma, el abciximab redujo la mortalidad a largo plazo fundamentalmente a expensas de los pacientes diabéticos (4,5% a 2,5%, $p = 0,031$) y en menor medida en los no diabéticos (2,6% a 1,9%, $p = 0,099$). En segundo lugar, la reducción de la mortalidad en los pacientes diabéticos se observó tanto en los tratados con stent como en los tratados con angioplastia

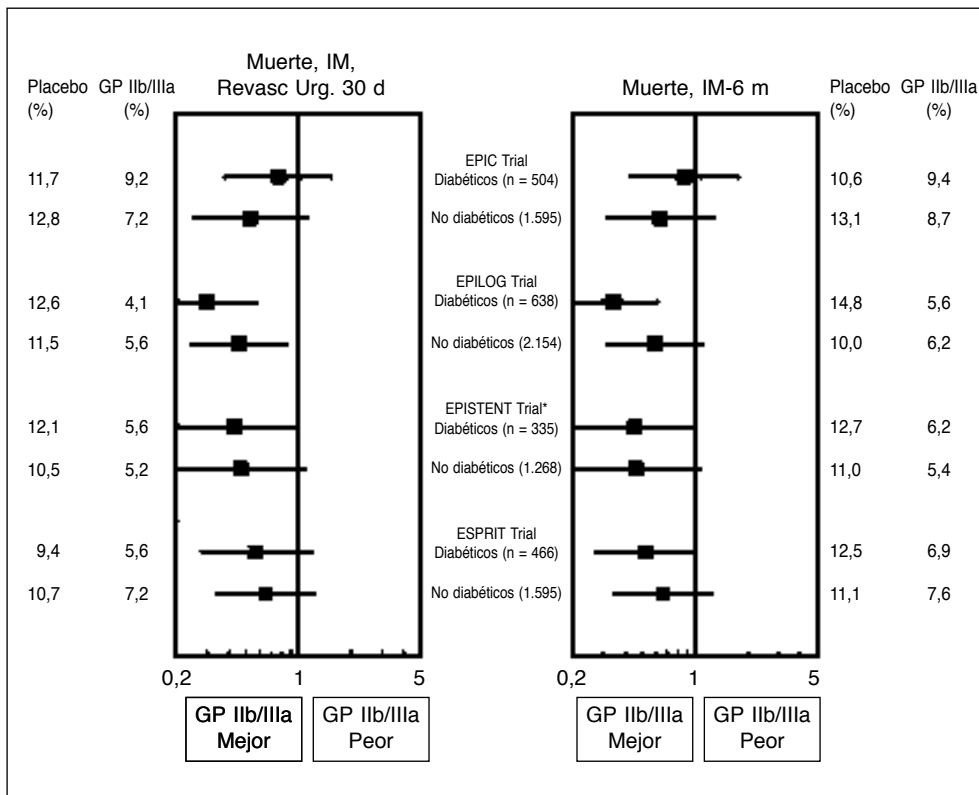


Figura 5.—Se muestra el Odds ratio y el intervalo de confianza del 95% a los 30 días (izquierda) y 6 meses (derecha) de eventos isquémicos entre pacientes diabéticos y no diabéticos en estudios aleatorizados de abciximab (EPIC, EPILOG, EPISTENT) o eptifibatide (ESPRIT) frente a placebo. IM: infarto miocárdico; Revasc Urg: revascularización urgente; GP IIb/IIIa: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa; * brazo con stent (placebo vs abciximab) sólo en estudio EPISTENT. Tomado de Lincoff M⁶⁸.

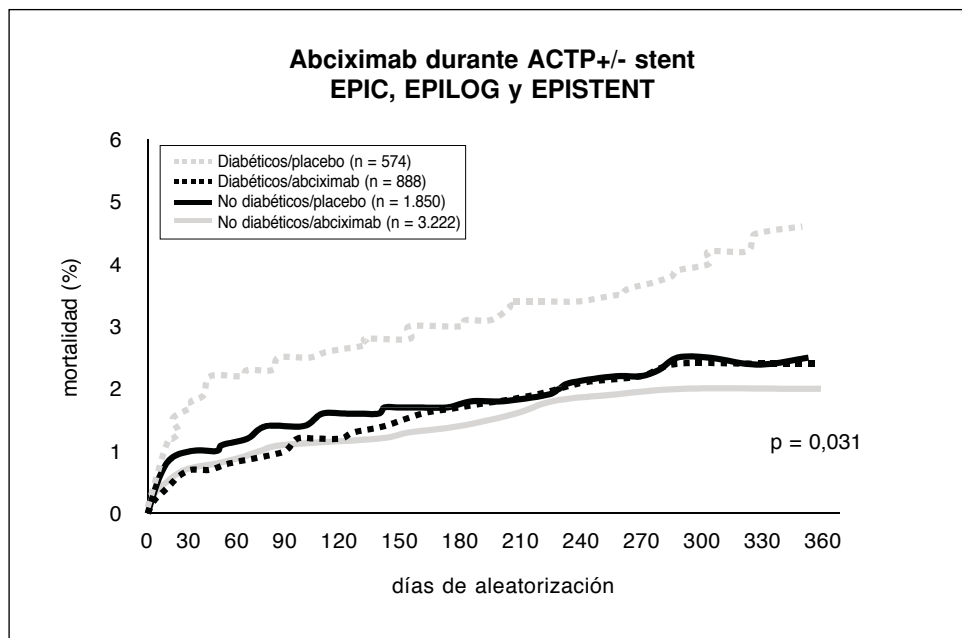


Figura 6.—Curvas de mortalidad al año de los 4 subgrupos del estudio EPISTENT. Tomado de Marso SP y cols.⁷².

convencional, aunque el decremento fue más significativo en el grupo tratado con stent (5% a 2,9%, $p = 0,1$ con balón y 4,6% a 1,3%, $p = 0,04$ con stent). En tercer lugar, se observó una reducción de la mortalidad en dos importantes subgrupos de diabéticos, aquellos pacientes con el síndrome metabólico de resistencia a la insulina (5,1% placebo vs 2,3% abciximab, $p = 0,07$) y en aquellos pacientes diabéticos con enfermedad multivasa (7,7% placebo vs 0,9% abciximab, $p = 0,018$). En el estudio ESPRIT, el eptifibatide utilizado como tratamiento coadyuvante al stent en la angioplastia electiva, redujo al año la incidencia de eventos isquémicos con la misma magnitud en diabéticos y no diabéticos⁷⁰. En el estudio TARGET⁷¹, se analizaron 557 diabéticos aleatorizados a abciximab y 560 aleatorizados a tirofiban. La incidencia del acontecimiento adverso compuesto de mortalidad, infarto y revascularización de la lesión tratada al mes, fue similar con ambos tratamientos (6,2% con tirofiban y 5,4% con abciximab, $p = 0,54$). Al año, no hubo diferencias significativas en términos de mortalidad e incidencia de eventos isquémicos entre ambos grupos de tratamiento.

En cuanto a la necesidad de nuevas revascularizaciones sobre la lesión tratada a 6 meses (marcador de la reestenosis), los resultados no fueron consistentes entre los distintos estudios (ver fig. 7)⁶⁸. En el subestudio del EPISTENT con pacientes diabéticos⁷², el tratamiento con abciximab se asoció con una disminución del 50% en la necesidad de nuevas revascularizaciones a los 6 meses, sólo en el grupo de pacientes diabéticos (8,1% en stent-abciximab vs

16% en stent-placebo, $p = 0,021$). El índice de pérdida fue de $0,40 \pm 0,41$ en el grupo stent-abciximab vs $0,60 \pm 0,42$ mm en el grupo stent-placebo, $p = 0,061$. En este contexto el estudio ERASER⁷³ que incluyó sólo a 19 diabéticos, el tratamiento con abciximab comparado con placebo en pacientes sometidos a angioplastia con stent, mostró una reducción en la proliferación neointimal valorada por eco intravascular en los pacientes diabéticos, pero no en la población total del estudio. Este hallazgo sugirió que el abciximab podría tener un efecto directo en la reducción de la reestenosis. Se postuló que la disminución de la trombosis mural en la lesión tratada y la afinidad del abciximab por receptores localizados en la superficie de diversas estirpes celulares claves en el desarrollo de la reestenosis, como el de la vitronectina ($\alpha V\beta 3$) en células musculares lisas o endoteliales y el Mac-1 ($\alpha M \beta 2$ o CD 11b/CD18) en monocitos y neutrófilos, podrían explicar el posible efecto anti-reestenótico del abciximab⁷⁴. En los demás estudios no se confirmó una reducción en la necesidad de nuevas revascularizaciones en pacientes diabéticos, así en el EPIC y EPILOG curiosamente se observó una incidencia menor de nuevas revascularizaciones, pero únicamente en los pacientes no diabéticos^{75,76}. Tampoco se confirmó este beneficio en la reducción de la reestenosis en el ESPRIT con eptifibatide ni en el TARGET. En este último estudio la necesidad de nuevas revascularizaciones sobre el vaso tratado en diabéticos fue similar con abciximab y tirofiban (10,8% vs 8,8%, $p = 0,25$), lo que no confirma el beneficio adicional del abciximab^{70,71}.

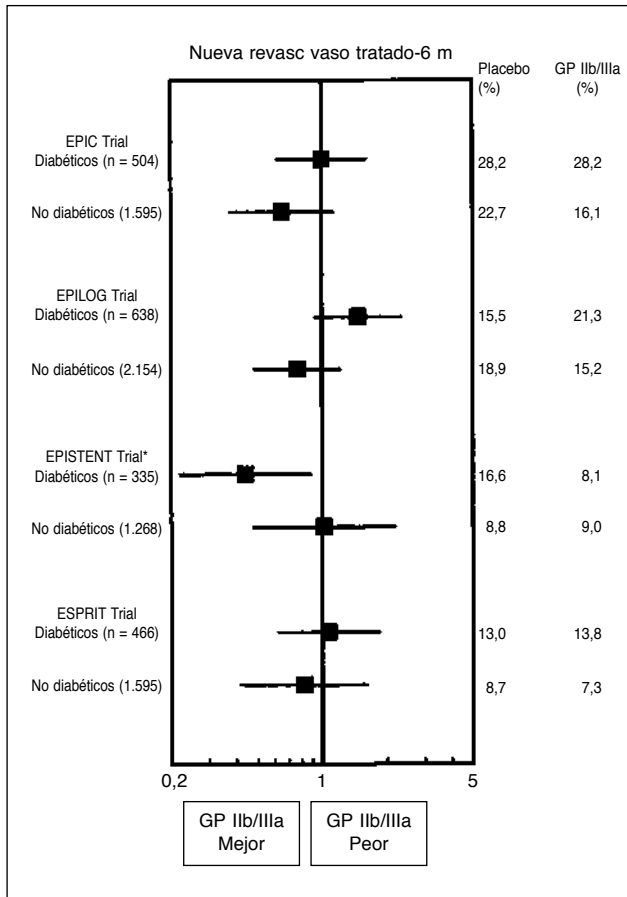


Figura 7.—Se muestra el Odds ratio y el intervalo de confianza del 95% a los 6 meses de necesidad de revascularización del vaso tratado entre diabéticos y no diabéticos en estudios aleatorizados de abciximab (EPIC, EPILOG, EPISTENT) o eptifibatide (ESPRIT) frente a placebo. GP IIb/IIIa: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa; Revasc: revascularización. Tomado de Lincoff M⁶⁸.

En el contexto de los SCA, un meta-análisis que incluyó 6 grandes estudios⁷⁷, el tratamiento con inhibidores GP IIb/IIIa se asoció con una reducción significativa de la mortalidad al mes, exclusivamente en el grupo de pacientes diabéticos (6,2 vs 4,6%, $p = 0,007$), efecto que no se observó en los no diabéticos (3% vs 3%). Este beneficio fue especialmente importante en los pacientes diabéticos sometidos a intervencionismo coronario (reducción en la tasa de mortalidad al mes de 4% a 1,2%, $p = 0,002$).

En resumen, los inhibidores GP IIb/IIIa como tratamiento coadyuvante de la angioplastia coronaria demostraron su beneficio con una reducción significativa de los eventos isquémicos y la mortalidad a corto y a largo plazo. Este beneficio fue especialmente importante en los pacientes diabéticos. El efecto sobre la reestenosis es controvertido y se ne-

cesitan más estudios para su confirmación. En la actualidad, no existen dudas sobre el beneficio del uso rutinario de los inhibidores, sobre todo el abciximab, en los procedimientos intervencionistas en los pacientes diabéticos.

ENFERMEDAD MULTIVASO EN EL PACIENTE DIABÉTICO. ANGIOPLASTIA VS CIRUGÍA CORONARIA

Angioplastia convencional vs cirugía coronaria

Al igual que en la revascularización percutánea, la DM se ha identificado como un importante predictor de progresión y oclusión de puentes coronarios⁷⁸. La cirugía sin circulación extracorpórea y una revascularización más extensa con injertos arteriales se consolidan como soluciones para disminuir el riesgo de la cirugía y mejorar los resultados a largo plazo⁷⁹. En la década de los ochenta con la expansión de la angioplastia coronaria se empezaron a diseñar una serie de ensayos clínicos que compararon la angioplastia con balón y la cirugía coronaria en pacientes con enfermedad de 2 ó 3 vasos o enfermedad proximal de la arteria descendente anterior⁸⁰⁻⁸⁵. En la población total el pronóstico a corto y largo plazo era similar, salvo la mayor incidencia de nuevas revascularizaciones en los asignados a angioplastia coronaria. Sin embargo, en la población diabética la morbi-mortalidad a largo plazo era significativamente mayor en los tratados con angioplastia. Así la evolución a 7 años del clásico estudio BARI¹¹ (el cual incluyó a 1.829 pacientes entre 1988 y 1991 con enfermedad multivaso, de los cuales 353 (19%) eran diabéticos) confirmó una mayor tasa de supervivencia en los pacientes diabéticos asignados a cirugía frente a angioplastia (76,4% vs 55,7%, $p = 0,001$). Los datos de otros estudios aleatorizados a largo plazo, aunque más pequeños (EAST, CABRI, RITA-1)^{81,86,87} mostraron resultados congruentes con el BARI (ver fig. 8). Hay que reseñar que el beneficio de los pacientes diabéticos del estudio BARI sometidos a cirugía coronaria estuvo limitado a los pacientes que recibieron al menos un puente arterial de mamaria interna⁴⁰. De esta forma, los pacientes que recibieron injertos venosos tuvieron un pronóstico similar a los sometidos a angioplastia (supervivencia del 83,2% en los operados con injerto arterial, 54,5% en los que recibieron injertos venosos y 55,5% en pacientes revascularizados con angioplastia) (ver parte izquierda de la fig. 9). Igualmente cabe destacar, que la cirugía coronaria no modificó la incidencia posterior de infarto de miocardio, pero sí redujo significativamente el riesgo de muerte postinfarto (80% sin cirugía coronaria vs 17% con cirugía coro-

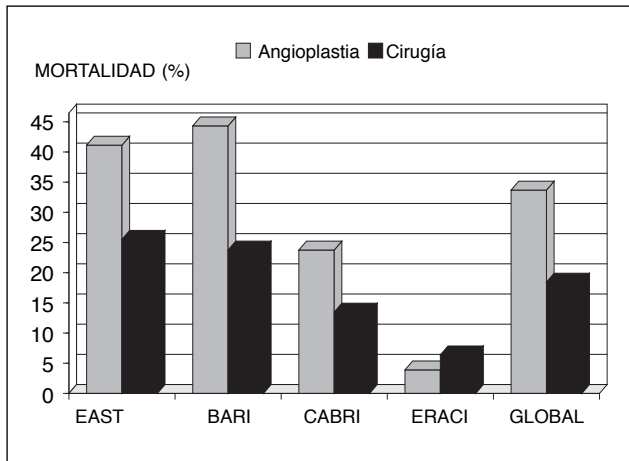


Figura 8.—Se muestran las tasas de mortalidad de distintos estudios aleatorizados de pacientes diabéticos, comparando cirugía coronaria frente a angioplastia. EAST: Emory Angioplasty versus Surgery Trial⁸⁶; BARI: Bypass Angioplasty Revascularization Investigation¹¹; CABRI: Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation⁸¹; ERACI: Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty versus Coronary Bypass Surgery in Multivessel Disease⁸⁴.

naria, $p < 0,001$). Este efecto protector de los puentes coronarios tras un infarto de miocardio ocurrió exclusivamente en los pacientes diabéticos (ver parte derecha de la fig. 9).⁸⁸

Sin embargo, la base de datos de la universidad de Duke⁸⁹ y el análisis del registro del estudio BARI⁹⁰

aportaron datos discordantes con los estudios aleatorizados mencionados anteriormente. La mortalidad en el registro del estudio BARI a los 5 años fue similar en los diabéticos con enfermedad multivaso tratados con angioplastia frente a los tratados con cirugía. Este registro está formado por pacientes que cumplían los criterios de inclusión del estudio BARI, pero que la asignación a angioplastia o cirugía no fue aleatoria, sino decidida por el cirujano, el cardiólogo y el propio paciente. Por lo tanto, la explicación de esta diferencia se basa en el sesgo de selección de pacientes, y nos demuestra que si seleccionamos correctamente a los pacientes en función de la anatomía coronaria, función ventricular, comorbilidad etc., la angioplastia no llega a ser prohibitiva en determinados pacientes diabéticos con enfermedad multivaso. Este hecho probablemente influyó en que el impacto del tajante mensaje que transmitía el estudio BARI «la cirugía fue superior a la angioplastia en los diabéticos con enfermedad multivaso», no fuera el esperado y no se reflejó en un cambio tajante en la práctica clínica habitual en todos los hospitales⁹¹. En este sentido, también influyó el desarrollo de la tecnología en el campo del intervencionismo coronario, fundamentalmente del stent, que hace que los resultados a largo plazo del estudio BARI no sean del todo trasladables a la práctica clínica actual⁹². Reflejo de este razonamiento es un reciente estudio⁹³ que comparó 2 cohortes históricas de pacientes, una formada por 904 pacientes del estudio BARI tratados con angioplastia convencional (aleatorizados entre 1988 y 1991,

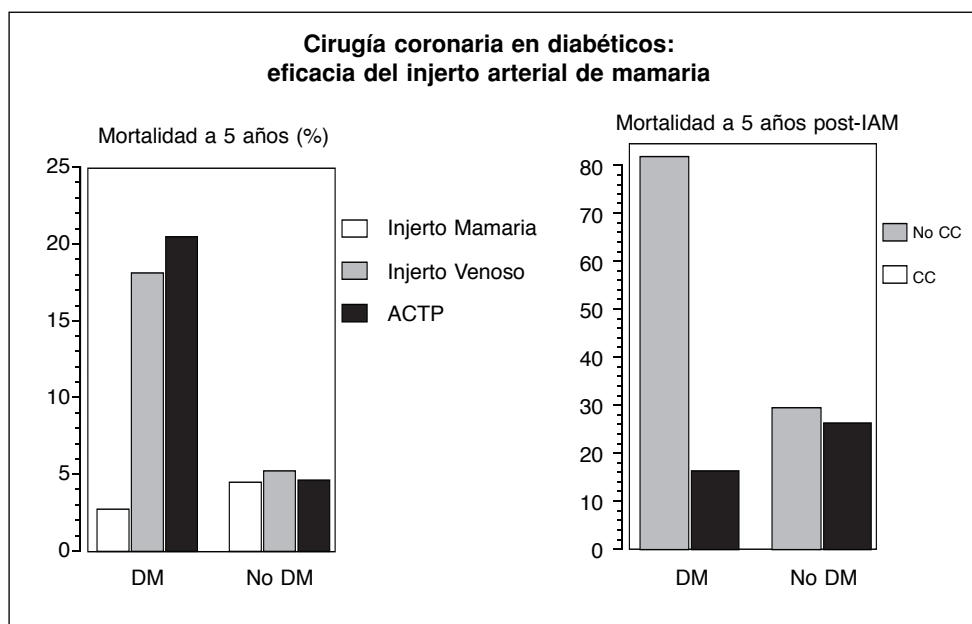


Figura 9.—En el gráfico de la izquierda se muestra el beneficio con respecto a la mortalidad a los 5 años de la cirugía coronaria con injertos arteriales frente a la cirugía con injertos venosos y a la angioplastia en diabéticos con enfermedad multivaso. Tomado de Bari investigators 40. En la figura de la derecha se muestra la reducción de la mortalidad a los 5 años de la cirugía coronaria después de un infarto, efecto que ocurrió exclusivamente en los pacientes diabéticos. ACTP: angioplastia coronaria; CC: cirugía coronaria; IAM: infarto de miocardio. Tomado de Detre M y cols⁸⁸.



con 19% de pacientes diabéticos) y otra formada por 857 pacientes tratados con intervencionismo percutáneo contemporáneo (reclutados entre 1997 y 1999, un 23% eran diabéticos) del registro dinámico del National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), que cumplían criterios de inclusión tipo BARI. Los pacientes del registro dinámico NHLBI recibieron un tratamiento que incluyó el uso de stent en el 76% de los procedimientos y de inhibidores GP IIb/IIIa en el 24%. A pesar de las limitaciones metodológicas de comparar 2 cohortes históricas de enfermos, el intervencionismo percutáneo contemporáneo se asoció con una menor incidencia de complicaciones isquémicas periprocedimiento y una menor incidencia de nuevas revascularizaciones al año.

Angioplastia con stent vs cirugía coronaria

Existen varios estudios que compararon la cirugía coronaria con la angioplastia con stent en el paciente con enfermedad multivaso. Así, el estudio ARTS,⁵⁵ comparó la estrategia de stent frente a cirugía en 1.205 pacientes con enfermedad multivaso, de los cuales 280 eran diabéticos (112 aleatorizados a stent y 96 a cirugía). No hubo diferencias significativas en cuanto a la evolución hospitalaria, pero al año de seguimiento, hubo una tendencia a una mayor incidencia de muerte e infarto (6,3% vs 3,1%, $p = 0,29$) en el grupo asignado a intervencionismo percutáneo, así como una mayor necesidad de nuevas revascularizaciones (22% vs 3,1%, $p < 0,001$), lo que hizo que la supervivencia libre de eventos fuera menor en los aleatorizados a stent frente a los asignados a cirugía (63% vs 84%, $p < 0,001$). Es importante comentar que en este estudio el 89% de los pacientes intervenidos de puentes coronarios recibieron al menos un injerto de mamaria y tan sólo el 3,5% de los pacientes sometidos a angioplastia con stent recibieron abciximab. Se obtuvieron resultados concordantes con el ARTS en dos estudios con similar diseño, el SoS⁹⁴ y el ERACI II⁹⁵, en los cuales, no hubo diferencias significativas en cuanto a mortalidad, pero si una mayor tasa de nuevas revascularizaciones en el grupo asignado a intervencionismo coronario. El subestudio en pacientes diabéticos del AWESOME⁹⁶ fue diseñado para comparar dos estrategias, el intervencionismo percutáneo frente a la cirugía, en pacientes diabéticos con isquemia refractoria a tratamiento médico y con al menos uno de los siguientes 5 factores de riesgo (cirugía coronaria previa, infarto en los 7 días previos, fracción de eyección menor del 35%, edad mayor de 70 años y requerimiento de balón de contrapulsación aórtica). Fueron aleatorizados 144 pacientes diabéticos, 65 a intervencionismo percutáneo y 79 pacientes a ciru-

gía coronaria. No hubo diferencias significativas en términos de supervivencia a los 3 años entre las dos estrategias de tratamiento (81% para el intervencionismo percutáneo vs 72% para la cirugía coronaria). La necesidad de nuevas revascularizaciones fue más frecuente en el grupo asignado a intervencionismo percutáneo.

Podemos resumir que la angioplastia convencional en los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso es inferior a la cirugía en términos de mortalidad a largo plazo. Esta superioridad se manifestó sólo en estudios aleatorizados y cuando se utilizaron conductos de derivación arteriales y no venosos. La angioplastia y sobre todo el uso del stent coronario en la enfermedad multivaso puede ser una alternativa segura y tan eficaz como la cirugía, en pacientes diabéticos cuidadosamente seleccionados. De manera global y en espera de los resultados de los estudios mencionados a más largo plazo y de otros nuevos que incluyan el uso rutinario de stent y de inhibidores GP IIb/IIIa, podemos decir que los resultados a largo plazo son mejores con la cirugía, sobre en la incidencia de nuevas revascularizaciones.

REVASCULARIZACIÓN DEL PACIENTE DIABÉTICO EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Las indicaciones de revascularización en el paciente diabético son, en líneas generales, las mismas que en los pacientes no diabéticos. El manejo de los SCA sin elevación del segmento ST cambió en los últimos años tras la publicación de 3 grandes estudios, el estudio FRISC II⁹⁷, el estudio TACTICS-TIMI-18⁹⁸ y el RITA 3⁹⁹, en los cuales la estrategia invasiva precoz redujo la incidencia de eventos coronarios a largo plazo. La magnitud de este beneficio fue similar o incluso mayor en los pacientes diabéticos comparado con los no diabéticos. Por tanto, en el contexto de los SCA sin elevación del segmento ST, le estrategia invasiva con una revascularización temprana parece la opción más lógica. El tipo de revascularización es más controvertido. Si es una enfermedad monovaso parece que la mejor opción es la angioplastia, si la anatomía coronaria es favorable. En la enfermedad multivaso, si se puede utilizar el pontaje de la arteria mamaria interna y la comorbilidad del paciente no es prohibitiva, la cirugía coronaria parece la opción más lógica en el paciente diabético¹⁰⁰.

En el contexto de los SCA con elevación del segmento ST, la angioplastia primaria ha demostrado su superioridad con respecto a la fibrinólisis, convirtiéndose en el método de reperfusión de elección en hospitales con salas y personal adecuado¹⁰¹. En el subestudio en diabéticos del GUSTO IIb¹⁰², la an-



angioplastia primaria fue igual de eficaz en pacientes diabéticos comparado con los no diabéticos, a pesar de que las variables clínicas y angiográficas eran más desfavorables en los diabéticos. Por tanto, podemos establecer que la angioplastia primaria es el método de elección en los pacientes diabéticos que se presentan con un SCA con elevación del segmento ST. Cuando con la angioplastia no se consigue una revascularización completa, según cada caso concreto y la experiencia de cada grupo, se puede optar por completar la revascularización con angioplastia en el mismo acto o diferirla a un segundo tiempo, continuar con tratamiento médico o derivarlo a cirugía coronaria¹⁰⁰.

En líneas generales, tanto en la situación estable como inestable, la angioplastia es de primera elección en la enfermedad monovaso, salvo que la anatomía coronaria sea muy desfavorable. En los pacientes con enfermedad multivaso, la decisión debe ser individualizada, considerando la angioplastia en 3 circunstancias. La primera, en aquellos pacientes preferentemente no insulino dependientes y con enfermedad de 2 vasos que presentan a priori un índice bajo de reestenosis por las características anatómicas (diámetro de referencia igual o mayor de 3 mm, longitud menor de 20 mm). La segunda, cuando la cirugía coronaria presenta un riesgo muy alto de complicaciones (anatomía inadecuada, comorbilidad) o que no se puedan utilizar pontajes arteriales. La tercera circunstancia se produce en los SCA, como en la angioplastia primaria, que el tratamiento de la lesión culpable es inevitable, independientemente de que el paciente presente otras lesiones coronarias asociadas. Con posterioridad se valorará de forma individual la mejor opción de tratamiento¹⁰⁰.

PRESENTE Y FUTURO DEL INTERVENCIONISMO PERCUTÁNEO EN EL PACIENTE DIABÉTICO

Stent recubierto de fármacos antiproliferativos

La reestenosis es la principal limitación de la revascularización percutánea con stent. Como hemos comentado, se produce principalmente por una respuesta inflamatoria que provoca una excesiva hiperplasia neointimal. La introducción de los stents liberadores de fármacos que inhiben el proceso proliferativo intimal, es uno de los mayores avances de la cardiología intervencionista, ya que redujeron espectacularmente la reestenosis a cifras muy bajas. Los fármacos antiproliferativos que actualmente se están usando son la rapamicina y el paclitaxel. En el estudio RAVEL¹⁰³ que comparó el stent recubierto con rapamicina frente a stent convencional en lesio-

nes cortas y vasos mayores de 3 mm, incluyó a 238 pacientes de los cuales 44 fueron diabéticos. En el brazo de rapamicina, la reestenosis a los 6 meses fue del 0% frente al 26% en los controles, manteniéndose este efecto a los 2 años de seguimiento¹⁰⁴. En el estudio SIRIUS, se comparó igualmente el stent liberador de rapamicina frente a stent convencional en lesiones más largas y con un diámetro de referencia más pequeño. Se incluyeron 1.058 pacientes, de los cuales 279 (24,6%) eran diabéticos. La reestenosis y necesidad de nuevas revascularizaciones fueron mayores en el grupo de diabéticos en ambos brazos de tratamiento, pero significativamente menores en el brazo de stent con rapamicina (reestenosis intra-stent: 8,3% en stent-rapamicina vs 48,5% en stent convencional) (datos presentados en el 14th Annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Symposium, 2002). Además de la rapamicina, el paclitaxel demostró un beneficio similar en el TAXUS II¹⁰⁵. Este estudio fue diseñado para examinar la seguridad y eficacia del stent liberador de paclitaxel en dos formas de liberación, lenta y moderada. En el subgrupo de pacientes diabéticos tratados con stent-paclitaxel se constató una tendencia a un menor índice de reestenosis y de eventos a los 6 meses de seguimiento.

Los stents liberadores de fármacos antiproliferativos demostraron reducir significativamente la incidencia de reestenosis y se convierten en una estrategia de tratamiento muy prometedora para el paciente diabético. Los resultados de los estudios que actualmente están en marcha con estos stents contestarán a las dudas que hoy en día existen y probablemente serán de primera elección en la revascularización del paciente diabético.

Opciones de tratamiento en la reestenosis intra-stent

La braquiterapia intracoronaria demostró su eficacia en el tratamiento de la reestenosis intra-stent en distintos estudios, tanto con radiación gamma (GAMMA, WRIST) como con beta (START)¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Un estudio comparó el efecto de la braquiterapia sobre la reestenosis intra-stent en pacientes diabéticos frente a no diabéticos¹⁰⁸. Con un seguimiento clínico y angiográfico de 6 meses, se demostró una reducción significativa de la reestenosis binaria en los pacientes diabéticos tratados con braquiterapia comparado con los asignados a placebo (63,8% vs 15,7%, $p < 0,0001$) y una menor incidencia de nuevas revascularizaciones sobre la lesión tratada (66,7% vs 17,6%, $p < 0,0001$). Los pacientes diabéticos y no diabéticos tratados con radioterapia tuvieron una similar tasa de reestenosis (15,6% vs 10,7%, $p < 0,33$) y necesidad de nuevas revascularizacio-



nes sobre la lesión tratada (22,9% vs 28,2%, $p < 0,41$).

Los stents liberadores de fármacos antiproliferativos son un tratamiento muy esperanzador para la reestenosis intra-stent. El estudio de Sao Paulo¹⁰⁹ trató a 25 pacientes con reestenosis intra-stent utilizando el stent recubierto de rapamicina. Ningún paciente desarrolló reestenosis a los 4 meses de seguimiento, pero a los 12 meses 1 paciente desarrolló reestenosis. En el estudio de Rotterdam¹¹⁰, se obtuvieron peores resultados porque la selección de los pacientes era diferente. Se trataron a 16 pacientes con reestenosis severa y recurrente (4 de ellos tenían reestenosis tras braquiterapia y 3 una oclusión total pre-procedimiento). A los 4 meses de seguimiento, 1 paciente se murió y 3 desarrollaron una reestenosis angiográfica evidente. A los 9 meses, 3 pacientes sufrieron 4 eventos cardiovasculares (2 muertes y 1 infarto con necesidad de nueva revascularización).

Son necesarios más estudios que avalen la eficacia de los stents recubiertos en la reestenosis, pero son una estrategia muy prometedora por los resultados iniciales y sobre todo por su sencillez, al contrario que la braquiterapia, que a pesar de demostrar un claro beneficio son escasos los hospitales que la utilizan rutinariamente por los requerimientos técnicos y de personal.

TRATAMIENTO MÉDICO POST-PROCEDIMIENTO DEL PACIENTE DIABÉTICO

Control glucémico

El objetivo del control glucémico es alcanzar unos niveles basales de glucosa en sangre normales y una Hb A1c $< 7\%$, para disminuir la progresión de la enfermedad coronaria. Otsuka Y y cols.¹¹¹ demostraron que el principal determinante de mal pronóstico a largo plazo tras la angioplastia coronaria fue el mal control glucémico y no necesariamente el tamaño del vaso. Un prometedor grupo de fármacos hipoglucemiantes son las glitazonas, que son fármacos sensibilizantes periféricos de la insulina¹¹². Tagaki y cols.¹¹³ demostraron que la administración de troglitazona redujo la proliferación neointimal tras el implante de stent en los pacientes diabéticos.

Control lipídico

El objetivo del control lipídico debe ser un colesterol LDL < 100 mg/dl. El estudio LIPS¹¹⁴ demostró el beneficio de la administración de una estatina (fluvastatina 80 mg/dl) en pacientes sometidos a inter-

vencionismo coronario. Con un seguimiento de casi 4 años, el grupo de diabéticos tratado con fluvastatina tuvo una reducción del riesgo relativo del 47% de eventos cardíacos mayores ($p = 0,04$), también en pacientes con enfermedad multivaso experimentaron una reducción del riesgo relativo del 34% de eventos ($p = 0,01$).

Control tensional

The Joint National Committee¹¹⁵ recomendó un nivel tensional para los pacientes diabéticos de 130/85 mmHg. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o de los receptores de la angiotensina II, deben ser recomendados para todos los pacientes diabéticos con hipertensión y enfermedad coronaria con o sin microalbuminuria.

Otras estrategias

Cese del hábito tabáquico, evitar la inactividad física... (ver tabla II)¹¹⁶.

PREGUNTAS POR RESOLVER Y ESTUDIOS EN MARCHA

Existen varios estudios en marcha que contestarán a las preguntas que en la actualidad son una incógnita. ¿Serán suficientes los últimos avances en el intervencionismo percutáneo (stents liberadores de fármacos e inhibidores GP IIb/IIIa) para igualar los resultados a largo plazo con respecto a la cirugía coronaria en los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso? Los stents liberadores de fármacos son muy prometedores principalmente en los pacientes diabéticos, en los cuales, la reestenosis es el gran obstáculo para la expansión definitiva del intervencionismo percutáneo. El estudio ARTS II comparará los resultados de los stents liberadores de fármacos frente a la cirugía en pacientes con enfermedad multivaso. Siguiendo esta misma línea, el estudio FREEDOM comparará el resultado de los stents liberadores de rapamicina y el abciximab frente a la cirugía en pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad multivaso. Seguirá, por tanto, el debate en referencia a la mejor opción terapéutica en los diabéticos con enfermedad multivaso.

¿Los fármacos sensibilizantes periféricos de la insulina, que además del control metabólico y glucémico mejoran el estado de resistencia a la insulina serán superiores en reducir la progresión de la enfermedad coronaria del paciente diabético, que el simple control metabólico y glucémico con la administración exógena de la insulina? ¿Alterará el curso

**Tabla II Objetivos para el manejo de factores de riesgo en pacientes diabéticos**

Factor riesgo	Objetivo terapéutico	Recomendación
Tabaco	Cese completo del tabaco	ADA
Tensión Arterial	< 130/65 mmHg	JNC VI (NHLBI)
	< 130/80 mmHg	ADA
Colesterol LDL	< 100 mg/dl	ATP III (NHLBI), ADA
Colesterol HDL	Aumento (no cifra)	ATP III (NHLBI)
Estado protrombótico	Dosis baja AAS (con EC y pacientes de alto riesgo)	ADA
Glucemia	Hb A1c < 7%	ADA
Sobrepeso y obesidad (BMI \geq 25 kg/m ²)	Pérdida 10% peso en 1 año	OEI (NHLBI)
Inactividad física	Perscripción ejercicio según estado del paciente	ADA

JNC VI indica 6° Joint National Committee on Prevention, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; NHLBI: National Heart, Lung, and Blood Institute; ATP III: National Colesterol Education Program Adult Treatment Panel III; HDL: Lipoproteínas de alta densidad; OEI: Obesity Education Initiative Expert Panel on Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. (Tomada de Grundy SM y cols.¹¹⁶). LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; AAS: ácido acetilsalicílico; EC: enfermedad coronaria; Hb: hemoglobina; BMI: índice de masa corporal.

Tabla III Puntos clave para enfrentarse a la enfermedad coronaria en el paciente diabético

1. La DM es un factor independiente de mal pronóstico tras el intervencionismo percutáneo
2. El abciximab mejora los resultados del intervencionismo percutáneo en diabéticos
3. Actualmente es recomendable el uso de stent recubierto de rapamicina en diabéticos
4. Los diabéticos se benefician del tratamiento percutáneo en las siguientes situaciones:
 1. Diámetro de referencia > 3 mm
 2. Lesiones cortas < 20 mm
 3. Ausencia de microalbuminuria
 4. Enfermedad multivaso (2 vasos)
 5. Capacidad de alcanzar la revascularización completa percutáneamente.
5. La revascularización quirúrgica es la estrategia de elección en pacientes diabéticos si:
 1. Enfermedad multivaso y enfermedad de tronco coronario izquierdo
 2. Lesión larga (> 20 mm en ADA) con diámetro de referencia pequeño (< 3 mm)
 3. Una única lesión que suple > 50% de miocardio viable
 4. Disfunción severa de ventrículo izquierda
 5. Enfermedad multivaso y difusa
6. Tras el intervencionismo percutáneo, el tratamiento del paciente diabético debe de incluir:
 1. Control glucémico estricto (Hb glucosilada < 7%)
 2. Control de la tensión arterial (TA < 130/85)
 3. Estatina independientemente de niveles de colesterol
 4. IECAs independientemente de la tensión arterial
 5. Acido Acetilsalicílico

DM: diabetes mellitus; ADA: arteria descendente anterior; Hb: hemoglobina; IECAs: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina. (Tomada de Loutfi M y cols.¹¹⁸).

clínico de los pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad coronaria estable, la revascularización coronaria con angioplastia o cirugía, añadido a un tratamiento médico agresivo? El estudio BARI 2D es un importante estudio que se realiza en diabéticos tipo

2 con síntomas leves de angina o asintomáticos con isquemia inducible. Es un estudio con un diseño factorial 2 x 2, en el cual se aleatorizará a los pacientes a tratamiento médico agresivo frente a tratamiento médico y revascularización coronaria precoz (con



angioplastia o cirugía decidida por los médicos en función de la anatomía coronaria). A cada uno de esos grupos se les realizará una aleatorización adicional a 2 tipos de estrategia en cuanto al control metabólico, con reposición de insulina o con fármacos sensibilizantes periféricos de la insulina. Por tanto el BARI 2D será un estudio clave que contestará a estas importantes preguntas¹¹⁷.

RESUMEN Y PUNTOS CLAVE

La tabla III comenta de forma resumida los principales mensajes que debemos de tener en mente a la hora de enfrentarnos al paciente diabético con enfermedad coronaria, con las evidencias clínicas que existen actualmente¹¹⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV y cols.: Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-46.
2. Stamler J, Vaccano O, Neaton JD, Wentworth D: Diabetes mellitus and other risk factors and 12 year mortality for men screened in the Multi Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes care* 1993; 10: 434-44.
3. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation* 1979; 59: 8-13.
4. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M: Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 463-524.
5. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyrola K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type II diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
6. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D y cols. for the OASIS Registry Investigators: impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-9.
7. Zarich SW, Nesto RW: Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989; 118 (5 Pt 1): 1000-12.
8. Langer A, Freeman M, Josse R, Armstrong P: Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 610-16.
9. Brooks RC, Detre KM: Clinical trials of revascularization therapy in diabetics. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15: 287-92.
10. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS y cols.: ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970-1062.
11. The BARI investigators: Seven-year outcome in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1122-9.
12. Aronson D, Rayfield EJ: Diabetes. En: Eric J Topol editor. *Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1998; 171-94.
13. Vigorita VJ, Morre GW, Hutchens GM: Absence of correlation between coronary arterial atherosclerosis and severity or duration of diabetes mellitus of adult onset. *Am J Cardiol* 1980; 46: 535-42.
14. Davis M, Bland J, Hangartner J, Angelini A, Thomas AC: Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischemic death. *Eur Heart J* 1989; 10: 203-8.
15. Waller BF, Palumbo PJ, Lie JT, Roberts WC: Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years: Analysis of 229 diabetic patients with and without evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. *Am J Med* 1980; 69: 498-506.
16. Silva JA, Escobar A, Collins TJ, Ramee SR, White CJ: Unstable angina. A comparison of angioscopic findings between diabetic and nondiabetic patients. *Circulation* 1995; 92: 1731-6.
17. Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worley S y cols.: Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 920-5.
18. Barzilay JI, Kronmal RA, Bittner V, Eaker E, Evans C, Foster ED: Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged > 65 years (report from the Coronary Artery Surgery Study [CASS] Registry). *Am J Cardiol* 1994; 74: 334-9.
19. Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arinc H y cols.: Effect of diabetes mellitus on the formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999; 99: 2239-42.
20. Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC, Hackeng WH, Donker AJ, Den Ottolander GJ: Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992; 340: 319-23.
21. Lyons TJ: Glycation and oxidation: a role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1993; 71: 26B-31B.
22. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D: Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 1999; 84: 489-97.
23. Vlassara H, Fuh H, Donnelly T, Cybulsky M: Advanced glycation endproducts promote adhesion molecule (VCAM-1, ICAM-1) expression and atheroma formation normal rabbits. *Mol Med* 1995; 1: 447-56.
24. Vlassara H: Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complications. *Diabetes* 1997; 46: S19-S25.
25. Bucciarelli LG, Wendt T, Wu Q, Lu Y, Lalla E, Rong LL, y cols.: RAGE blockade stabilizes established atherosclerosis in diabetic apolipoprotein e-null mice. *Circulation* 2002; 106: 2827-35.
26. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T y cols.: Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and *in vivo*: a specific vascular action of insulin. *Circulation* 2000; 101: 676-81.
27. Winocour PD: Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41 (Supl. 2): 26-31.
28. Missov RM, Stolk RP, Van der Bom JG, Hofman A, Bots ML, Pols HA y cols.: Plasma fibrinogen in NIDDM: the Rotterdam study. *Diabetes Care* 1996; 19: 157-9.
29. Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneider DJ, Holt RE, Marutsuka K, Gold H: Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type



- 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation* 1998; 97: 2213-21.
30. Festa A, D'Agostino R, Mykkanen L, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN y cols.: Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 562-8.
 31. Howard BV: Insulin resistance and lipid metabolism. *Am J Cardiol* 1999; 84: 28J-32J.
 32. Kreisberg RA: Diabetic dyslipidemia. *Am J Cardiol* 1998; 82: 67U-73U.
 33. Ginsberg HN: Lipoprotein physiology in nondiabetic and diabetic states. Relationship to atherogenesis. *Diabetes Care* 1991; 14: 838-55.
 34. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK: Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263: 2893-8.
 35. Rosenstock J, Strowig S, Cercone S, Raskin P: Reduction in cardiovascular risk factors with intensive diabetes treatment in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987; 10: 729-34.
 36. Stern MP, Mitchell BD, Haffner SM, Hazuda HP: Does glyce-mic control of type II diabetes suffice to control diabetic dyslipidemia? A community perspective. *Diabetes Care* 1992; 15: 638-44.
 37. Hammoud T, Tanguay JF, Bourassa MG: Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 355-65.
 38. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SSP, Cohen-Bernstein CI, Grosswald R, Liberman HG y cols.: Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 979-89.
 39. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW: Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996; 94: 1818-25.
 40. The BARI Investigators: Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997; 96: 1761-69.
 41. Van Belle E, Bauters C, Hubert E, Bodart JC, Abolmaali K, Meurice T y cols.: Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997; 96: 1454-60.
 42. Van Belle E, Abolmaali K, Bauters C, McFadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME: Reestenosis, late vessel occlusion and left ventricular function six months after balloon angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 476-85.
 43. Van Belle E, Ketelers R, Bauters C, Périé M, Abolmaali K, Richard F y cols.: Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6-month angiographic follow-up. A key determinant of survival in diabetics after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 2001; 103: 1218-24.
 44. O'Neill W: Multivessel balloon angioplasty should be abandoned in diabetic patients! *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 20-2.
 45. Ellis SG, Narins CR: Problem of angioplasty in diabetics. *Circulation* 1997; 96: 1707-10.
 46. Rozenman Y, Sapoznikov D, Mosseri M, Gilon D, Lotan C, Nassar H y cols.: Long-term angiographic follow-up of coronary balloon angioplasty in patients with diabetes mellitus: a clue to the explanation of the results of the BARI study. Balloon Angioplasty Revascularization Investigation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1420-5.
 47. Barsness GW, Hardison RM, Detre MK, Alderman EL, Bourassa MG, Bashore TM y cols.: Lesion progression and restenosis in PTCA-treated diabetic and non-diabetic patients with multivessel disease. *Circulation* 2000; 102 (Supl. II): 256.
 48. Gum PA, O'Keefe JH Jr, Borkon AM, Spertus JA, Bateman TM, McGraw JP y cols.: Bypass surgery versus coronary angioplasty for revascularization of treated diabetic patients. *Circulation* 1997; 96 (Supl. II): II-7-II-10.
 49. Hernández JM, Goicolea J, Durán JM, Augé JM: Registro español de hemodinámica y cardiología intervencionista. XI informe oficial de la Sección de hemodinámica y cardiología intervencionista de la Sociedad española de cardiología (años 1990-2001). *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 1173-84.
 50. Navarro del Amo LF, Íñiguez Romo A, Ibagollín Hernández R, García Belenguer R, Fernández Rozas I, Rodríguez Carreras RC: Comparación de la evolución clínica y angiográfica de pacientes diabéticos y no diabéticos tratados con angioplastia convencional frente a implantación de stent en arterias coronarias nativas. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 172-8.
 51. Van Belle E, Périé M, Braune D, Chmait A, Meurice T, Abolmaali K y cols.: Effects of coronary stenting on vessel patency and long-term clinical outcome after percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 410-7.
 52. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, Dotzer F, Pache J, Hausleiter J y cols.: Comparison of stenting with balloon angioplasty for lesions of small coronary vessels in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 2002; 112: 13-8.
 53. Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J y cols.: Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1866-73.
 54. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R y cols.: The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 584-9.
 55. Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VMG, Limet RV y cols.: Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients. Insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Trial. *Circulation* 2001; 104: 533-8.
 56. Schofer J, Schluter M, Rau T, Hammer F, Haag N, Mathey DG: Influence of treatment modality on angiographic outcome after coronary stenting in diabetic patients: a controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1554-9.
 57. Süsselbeck T, Latsch A, Siri H, Gonska B, Poerner T, Pflieger S y cols.: Role of vessel size as a predictor for the occurrence of in-stent restenosis in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001; 88: 243-7.
 58. Lau KW, Ding ZP, Sim LL, Sigwart U: Clinical and angiographic outcome after angiography guided stent placement in small coronary vessels. *Am Heart J* 2000; 139: 830-9.
 59. Marso SP, Ellis SG, Tuzcu M, Whitlow PL, Franco I, Raymond RE y cols.: The importance of proteinuria as a determinant of mortality following percutaneous coronary revascularization in diabetics. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1269-77.
 60. Deckert T, Kofoed-Enevoldsen A, Norgaard K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen T: Microalbuminuria. Implications for micro and macrovascular disease. *Diabetes Care* 1992; 15: 1181-91.
 61. Sánchez-Recalde A, Costero Fernández O: Enfermedad cardiovascular en el paciente con insuficiencia renal crónica. *Monocardio* 2001; 3: 232-45.
 62. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V y cols.: Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1991; 325: 836-42.



63. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA y cols.: Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. *Circulation* 1997; 95: 1366-9.
64. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ: Potencial mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 528-535.
65. Hsueh WA, Law RE: Insulin signaling in the arterial wall. *Am J Cardiol* 1999; 84: 21J-24J.
66. Chandrasekar B, Tanguay J-F: Platelets and reestenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 555-62.
67. Brownlee M: Lilly Lecture 1993. Glycation and diabetic complications. *Diabetes* 1994; 43: 836-41.
68. Lincoff AM: Important triad in cardiovascular medicina. Diabetes, coronary intervention and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade. *Circulation* 2003; 107: 1556-9.
69. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ: Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 922-8.
70. Labinaz M, Madan M, O'Shea JO, Kilaru R, Chin W, Pieper K y cols.: Comparison of one-year outcomes following coronary artery stenting in diabetic versus nondiabetic patients (from the Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor With Integrilin Therapy [ESPRIT] Trial). *Am J Cardiol* 2002; 90: 585-90.
71. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ y cols.: Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888-94.
72. Marso SP, Lincoff M, Ellis SG, Bhatt DL, Tanguay JF, Kleiman NS y cols.: Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus. Results of the EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting Trial) Diabetic Substudy. *Circulation* 1999; 100: 2477-84.
73. The ERASER Investigators: Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER Study). *Circulation* 1999; 100: 799-806.
74. King SB III, Mahmud E: Will blocking the platelet save the diabetic? *Circulation* 1999; 100: 2466-8.
75. Kleiman NS, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Miller DP, Aguirre FV, Anderson KM y cols.: Diabetes mellitus, glycoprotein IIb/IIIa blockade, and heparin: evidence for a complex interaction in a multicenter trial. EPILOG Investigators. *Circulation* 1998; 97: 1912-20.
76. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, Ellis SG, Tchong JE, Worley S y cols.: Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. The EPIC Investigators. *Lancet* 1994; 343: 881-6.
77. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C y cols.: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767-71.
78. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED y cols.: Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1141-54.
79. González Santos JM, Castaño Ruiz M: Cirugía de revascularización coronaria en el paciente diabético. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 1311-22.
80. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease: The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 217-25.
81. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation): CABRI Trial Participants. *Lancet* 1995; 346: 1179-84.
82. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993; 341: 573-80.
83. King SB III, Lembo NJ, Weintraub WS, Kosinski AS, Barnhart HX, Kutner MH y cols.: A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 1994; 331: 1044-50.
84. Rodríguez A, Mele E, Peyregne E, Bullon F, Pérez-Balino N, Liprandi M y cols.: Three-year follow-up of the Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease (ERACI). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1178-84.
85. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W: A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med* 1994; 331: 1037-43.
86. King SB III, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS: Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1116-21.
87. Henderson RA, Pocock SJ, Sharp SJ, Nanchahal K, Sculpher MJ, Buxton MJ y cols.: For the Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-1) trial participants: Long-term results of RITA-1 trial: clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary-artery bypass grafting. *Lancet* 1998; 352: 1419-25.
88. Detre KM, Lombardero MS, Brooks MM, Hardison RM, Holubkov R, Sopko G y cols.: The effect of bypass surgery on the prognosis of myocardial infarction in diabetic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 989-97.
89. Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM, Nelson CL, DeLong ER, Reves JG y cols.: Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 2551-6.
90. Detre KM, Guo P, Holubkov R, Califf RM, Sopko G, Bach R y cols.: Coronary revascularization in diabetic patients: a comparison of the randomized and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1999; 99: 633-40.
91. McGuire DK, Anstrom KJ, Peterson ED: Influence of the Angioplasty Revascularization Investigation National Heart, Lung, and Blood Institute Diabetic Clinical Alert on practice patterns: results from the National Cardiovascular Network Database. *Circulation* 2003; 107: 1864-70.
92. Frye RL, Brooks MM, Nesto RW: Gap between clinical trials and clinical practice: lessons from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 2003; 107: 1837-9.
93. Srinivas VS, Brooks MM, Detre KM, King SB 3rd, Jacobs AK, Johnston J y cols.: Contemporary percutaneous coronary intervention versus balloon angioplasty for multivessel coronary artery disease: a comparison of the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry and the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) study. *Circulation* 2002; 106: 1627-33.
94. SoS Investigators: Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 965-70.
95. Rodríguez A, Bernardi V, Navia J, Baldi J, Grinfeld L, Martínez J y cols.: Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty with Stenting versus Coronary Bypass Surgery in



- patients with Multiple-Vessel Disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. ERACI II Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 51-8.
96. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD, Esposito R, Sethi G, Sacks J y cols.: Percutaneous coronary intervention *versus* coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1555-66.
 97. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Konny F, Stahle E, Swahn E: Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. *Lancet* 2000; 356: 9-16.
 98. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N y cols.: Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-87.
 99. Fox KAA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TRD y cols.: Interventional *versus* conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 743-51.
 100. Alonso JJ, Durán JM, Gimeno F, Ramos B, Serrador A, Fernández-Avilés F: Angioplastia coronaria en el paciente diabético. Situación actual y perspectivas futuras. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 1185-200.
 101. Zijlstra F: Angioplasty vs thrombolysis for acute myocardial infarction: a quantitative overview of the effects of interhospital transportation. *Eur Heart J* 2003; 24: 21-3.
 102. Hasdai D, Granger CB, Srivatsa SS, Criger DA, Ellis SG, Califf RM y cols.: Diabetes mellitus and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: lessons from the GUSTO-IIb Angioplasty Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1502.
 103. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M y cols.: A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-80.
 104. Degertekin M, Serruys PW, Foley DP, Tanabe K, Regar E, Vos J, Smits PC y cols.: Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2002; 106: 1610-3.
 105. Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Hong MK y cols.: A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 1537-45.
 106. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S y cols.: Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001; 344: 250-6.
 107. Moses JW, Moussa I, Leon MB, Teirstein PS, Fish RD, Ellis SG y cols.: Effect of catheter-based iridium-192 gamma brachytherapy on the added risk of restenosis from diabetes mellitus after intervention for in-stent restenosis (subanalysis of the GAMMA I Randomized Trial). *Am J Cardiol* 2002; 90: 243-7.
 108. Gruberg L, Waksman R, Ajani AE, Kim HS, White RL, Pinnow EE y cols.: The effect of intracoronary radiation for the treatment of recurrent in-stent restenosis in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1930-6.
 109. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Sousa AG, Feres F, Mattos LA y cols.: Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003; 107: 24-7.
 110. Degertekin M, Regar E, Tanabe K, Smits PC, Van der Giesen WJ, Carlier SG y cols.: Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis: the first clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 184-9.
 111. Otsuka Y, Miyazaki S, Okumura H, Yasuda S, Daikoku S, Morii I y cols.: Abnormal glucose tolerance, not small vessel diameter, is a determinant of long-term prognosis in patients treated with balloon coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2000; 21: 1790-6.
 112. Sánchez-Recalde A, Kaski JC: Diabetes mellitus, inflamación y enfermedad coronaria. Perspectiva actual y futura. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 751-63.
 113. Takagi T, Akasaka T, Yamamuro A, Honda Y, Hozumi T, Morioka S y cols.: Troglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1529-35.
 114. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M y cols.: Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3215-22.
 115. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
 116. Grundy SM, Garber A, Goldberg R, Havas S, Holman R, Lamendola C y cols.: AHA Conference Proceedings. Prevention Conference VI. Diabetes and Cardiovascular Disease. Writing Group IV: Lifestyle and Medical Management of Risk Factors. *Circulation* 2002; 105: E153-58.
 117. Sobel BE, Frye R, Detre KM: Burgeoning dilemmas in the management of diabetes and cardiovascular disease. Rationale for the bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes (BARI 2D) Trial. *Circulation* 2003; 107: 636-42.
 118. Loutfi M, Marco J: Particularities of percutaneous coronary revascularization in diabetic patients En: Jean Marco y cols. editors. The Paris Course on Revascularization Book. Paris, 2003; 173-91.



Microalbuminuria como factor de riesgo cardiovascular en pacientes no diabéticos.

Nefropatía diabética

F. de Álvaro Moreno

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

La asociación de proteinuria y enfermedad renal ha recibido un gran interés en los últimos años. Numerosos estudios clínicos han demostrado la relación entre la presencia de incluso mínimas cantidades de albúmina urinaria (microalbuminuria) y el riesgo de progresión del daño renal en individuos con diabetes y/o hipertensión esencial.

La microalbuminuria (MA) fue descrita inicialmente por Keen y Chloverakis¹, quienes desarrollaron en 1963 un radioinmunoensayo para detectar eliminaciones urinarias de albúmina elevadas (pero por debajo del nivel de proteinuria detectado por las tiras reactivas), ya que podrían ser importantes en la valoración de la historia natural de los daños renales precoces de los diabéticos.

El término microalbuminuria para muchos autores se trata de un término incorrecto puesto que parece definir una albuminuria de pequeño peso molecular, proponiendo el más adecuado de oligoalbuminuria, término más correcto para definir una eliminación de albúmina en orina ligeramente elevada. Sin embargo el éxito que desde un inicio tuvo el término microalbuminuria hace difícil su cambio.

La importancia clínica de la utilización de la MA deriva de los trabajos iniciales de Viberti², Parving³ y Mogensen⁴ quienes demostraron en estudios longitudinales que los pacientes con diabetes tipo 1 y posteriormente con diabetes tipo 2, con MA presentaban un mayor riesgo de presentar daño renal clínicamente significativo (proteinuria clínica e insuficiencia renal) y enfermedad cardiovascular. La determinación de la MA se ha convertido en una práctica rutinaria en el seguimiento de los pacientes diabéticos. Además existen evidencias que señalan que la corrección o detención de la MA podría prevenir el desarrollo del daño renal y disminuir la mortalidad cardiovascular en estos pacientes.

La MA, además de su papel como factor de riesgo para el desarrollo de nefropatía y daño renal avanzado, ha sido implicada como factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular y mortalidad cardiovascular prematura en pacientes con diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 y en pacientes con hipertensión arterial no diabéticos. Parving⁵ fue

el primero en establecer la relación entre MA e hipertensión en ausencia de diabetes.

En pacientes con hipertensión esencial, la MA se asocia significativamente con elevación de la presión arterial y con signos de daño orgánico. Los pacientes hipertensos esenciales con MA pueden entonces necesitar una evaluación más cuidadosa y un tratamiento más intensificado.

Estudios poblacionales han documentado que la MA se asocia con muchos factores de riesgo que se consideran comúnmente como parte del síndrome metabólico nombrado por muchos autores como Síndrome Metabólico X (resistencia periférica a la insulina, obesidad, hipertensión microalbuminuria).

La determinación de la MA se está convirtiendo en un parámetro de evaluación clínico, no solo en la diabetes sino también en la evaluación de los pacientes hipertensos.

MÉTODO DE MEDIDA DE LA ELIMINACIÓN URINARIA DE ALBÚMINA (EUA)

En una población sana, no diabética, el rango normal de EUA es de 1,5-20 µg/min, con una media geométrica de 6,5 µg/min. La proteinuria clínica se diagnostica cuando la EUA excede los 200 µg/min ó 300 mg/24 horas. Por convenio, la MA se define como una EUA entre 20 y 200 µg/min o lo que es lo mismo, entre 30 y 300 mg/24 horas⁶ (tabla I).

Tabla I Definición de microalbuminuria

Eliminación Urinaria de Albúmina (EUA)	20-200 µg/min 30-300 mg/24 h
Relación Albúmina/Creatinina	2,5-25 mg/mMol 30-300 mg/g

Mogensen CE y cols. *Lancet* 1995; 346: 1080-83.



La EUA puede verse afectada por numerosos factores: ejercicio extenuante, obesidad, posición ortostática, consumo excesivo de alcohol, tabaco, sobrecarga hidrosalina, sobrecarga proteica, infección urinaria, y embarazo. Es aproximadamente un 25% más elevada durante el día que por la noche y puede tener una variabilidad intraindividual de un día a otro de un 40% aproximadamente. Para un correcto diagnóstico de MA se requieren métodos estandarizados de estudio y de recolección de la orina. Para el diagnóstico de MA el paciente debe presentar EUA en el rango de MA en al menos 2 de 3 determinaciones consecutivas en un período de tiempo inferior a 3 meses.

Este método de estudio de la MA es incómodo para los pacientes y su resultado es altamente dependiente de la fiabilidad en la recogida de orina. Según Howey⁷ el método con mayor sensibilidad y especificidad es el obtenido con la medición del cociente de la excreción urinaria de albúmina y creatinina en la primera orina de la mañana (fig. 1). Una relación albúmina creatinina superior a 4,4 mg/mMol en mujeres y 2,5 mg/mMol en hombres indica la presencia de MA elevada con un elevado nivel de certeza. La repetición de la medición reduce el número de falsos positivos y negativos y permite la valoración de la evolución y respuesta al tratamiento.

Inicialmente la MA se estudiaba con radioinmunoensayo, que es muy sensible pero tiene múltiples inconvenientes. En la actualidad existen múltiples

métodos de análisis. Los más utilizados en la actualidad son la nefelometría y los métodos inmuno-turbidométricos porque pueden ser fácilmente automatizados, tienen bajo costo y sus resultados tienen una muy buena correlación con los del radioinmunoensayo.

Para rastreo de grandes poblaciones se ha propuesto el uso de métodos semicuantitativos capaces de detectar concentraciones de albúmina urinaria superior a 30 mg/24 h. Sin embargo su elevado costo dificulta su uso generalizado y por otra parte se ha cuestionado su fiabilidad.

Inicialmente se cuestionó la fiabilidad de la determinación de la MA en muestras de orina congelada. Estudios recientes indican que la preservación prolongada de la orina no afecta los resultados⁸.

PROTEINURIA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL (HTN)

La presencia de MA en pacientes con hipertensión varía de forma importante de un estudio a otro. En el estudio de Agrawal⁹ realizado en 11.343 pacientes hipertensos no diabéticos, con una edad media de 57 años, la prevalencia de MA fue del 32% de los hombres y en el 28% de las mujeres. La magnitud de la MA se correlaciona con la edad y con la severidad y duración de la hipertensión¹⁰.

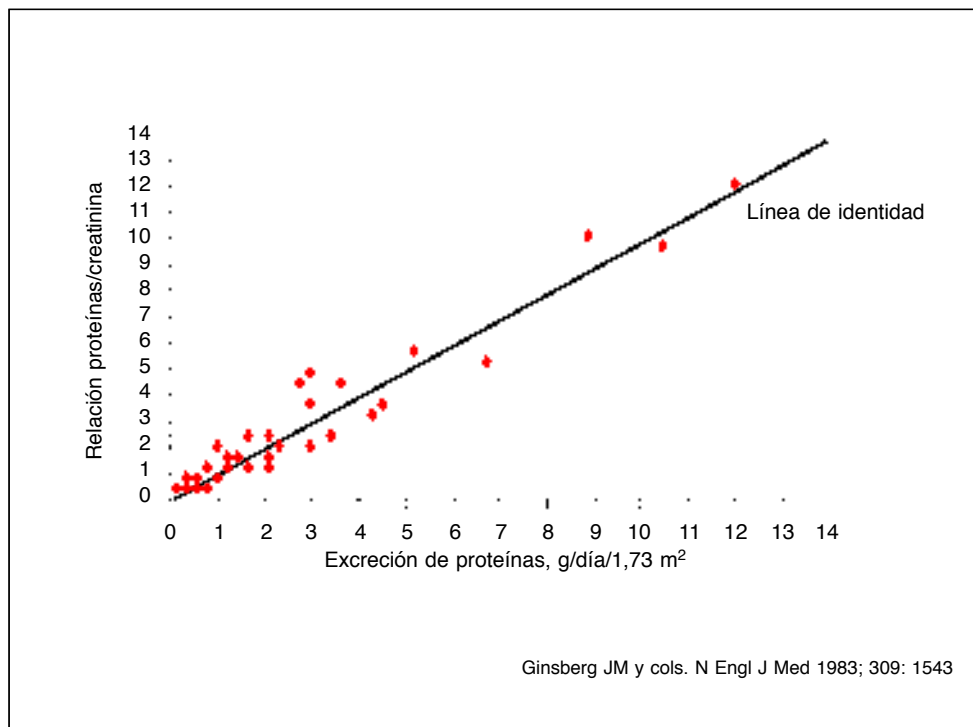


Figura. 1.—Relación de la eliminación urinaria de proteínas (g/24 h) con el cociente proteínas/creatinina (mg/mg) en muestra aleatoria de orina.

Calviño¹¹ establece una prevalencia de MA del 40% en 319 pacientes con una edad media de 57 años con hipertensión arterial esencial de reciente diagnóstico no tratados. Los pacientes con MA tenían una edad y BMI mayor que los hipertensos sin MA. Además, los pacientes con MA tenían una historia familiar de hipertensión, hábito de fumar y estilo de vida sedentario más frecuente que los no microalbuminúricos.

Existe una correlación entre la EUA y los valores de presión arterial medida en la consulta^{5,12}, si bien algunos estudios no han encontrado esa correlación¹³. Existe una clara mejor correlación entre los niveles de presión arterial y la EUA cuando la medida de la presión arterial se realiza mediante registro ambulatorio de presión arterial (MAPA)^{14,15}. Existe una correlación significativa entre tensión arterial sistólica nocturna, diastólica nocturna y sistólica de las 24 horas con la EUA en los pacientes con hipertensión. Los pacientes hipertensos con MA manifiestan una alteración del ritmo circadiano de su perfil de presión arterial. Existe una mayor EUA en los pacientes hipertensos «no-dippers»¹⁶.

El gran interés despertado por el estudio de la MA en los pacientes con HTN deriva de su asociación con un incremento de 2,5 veces en el riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares¹⁷, tales como hipertrofia de ventrículo izquierdo e isquemia miocárdica. Los pacientes hipertensos con MA tienen incrementado el grosor de la pared carotídea mayor retinopatía hipertensiva y enfermedad vascular periférica.

El valor predictivo de la MA persiste cuando los datos son corregidos por edad, sexo, obesidad y niveles de presión arterial. En el estudio de Agrawal⁹ anteriormente mencionado los pacientes con MA tuvieron un 31% enfermedad coronaria, 24% hipertrofia de ventrículo izquierdo, 6% un accidente cerebrovascular previo, comparado con un 22%, 14%, 4% y 5% respectivamente en los pacientes sin MA. Yudkin¹⁸ presenta una incidencia de enfermedad coronaria en el 74% y enfermedad vascular periférica en el 44% de sus pacientes con MA comparado con 32,3% y 9% en los pacientes sin MA respectivamente.

Damsgaard¹⁹ describe una mayor incidencia de accidentes cerebro-vasculares y eventos cardio-vasculares en sujetos de edad avanzada sin diabetes con MA comparado con los pacientes sin MA.

En un estudio prospectivo de 2.085 pacientes no diabéticos, el riesgo relativo de cardiopatía isquémica asociado a la presencia de MA fue de 2,3 y fue independiente de otros factores de riesgo de arterioesclerosis convencionales²⁰.

La evidencia de la presencia de daño renal asociado a la MA en los pacientes hipertensos es menos concluyente que en los pacientes diabéticos. Son necesarios buenos estudios epidemiológicos prospectivos que determinen el valor pronóstico de

la MA para el desarrollo de enfermedad renal y cardiovascular en la hipertensión esencial y lo que es aún más importante se precisan estudios de intervención si la corrección de la MA con el tratamiento modifica de forma significativa el riesgo de enfermedad renal y cardíaca²¹.

RELACIÓN DE LA MICROALBUMINURIA CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA, ALTERACIONES LIPÍDICAS Y ARTERIOESCLEROSIS

Existe una correlación directa entre la resistencia a la insulina y la severidad de la hipertensión. Numerosos pacientes con hipertensión arterial esencial presentan incrementada resistencia a la insulina, incluso en pacientes adultos no obesos²².

Existe una correlación positiva entre la EUA, los niveles de insulina plasmática en ayunas y la severidad de enfermedad coronaria. Los pacientes con más edad, más elevado BMI, con mayor hábito de fumar y estilo de vida sedentario tienen con frecuencia resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y dislipidemia, incluyendo descenso de la HDL. Varias líneas de evidencia sugieren que los pacientes hipertensos con hiperinsulinemia excretan mayores cantidades de albúmina urinaria²³. Se ha descrito una correlación significativa entre EUA y los niveles de triglicéridos, apolipoproteína B, y una relación inversa con los niveles de colesterol HDL. Los pacientes hipertensos no diabéticos con MA tienen los triglicéridos más elevados, el colesterol HDL más bajo y la relación LDL/HDL más elevada que los pacientes sin MA. Existe una correlación positiva entre la lipoproteína (a) y la presencia de MA²⁴.

Algunos autores han sugerido que la hiperinsulinemia puede estar asociada a un mayor riesgo cardiovascular²⁵. Los pacientes hipertensos con hiperinsulinemia excretan mayores cantidades de urinarias de albúmina. Los pacientes con MA tienen una significativa mayor respuesta insulínica a la sobrecarga oral de glucosa que los pacientes normoalbuminúricos. Los pacientes hipertensos con MA presentan una mayor resistencia a la insulina, presentando una reducción del 35% en la captación periférica de glucosa comparados con los normoalbuminúricos²⁶. Por otra parte varios autores han demostrado una estrecha correlación entre la EUA y los niveles de glucosa sérica en sujetos sin diabetes. Los pacientes diabéticos tipo 2 con MA tienen una mayor resistencia a la insulina que los pacientes diabéticos sin MA y la presencia de MA en sujetos sin diabetes predice el desarrollo futuro de diabetes tipo 2²⁷.

En suma, la MA puede ser considerada como una manifestación del daño metabólico que predispone al desarrollo de diabetes tipo 2. La hiperinsulinemia



podría contribuir a la aparición de MA a través de la alteración de la función endotelial. La disfunción endotelial podría ser la causa de la MA y de la resistencia a la insulina. McFarlane²⁸ ha hipotetizado que la MA puede identificar una disfunción endotelial generalizada cardiovascular y renal y un incremento en el estrés oxidativo. Ruilope²⁹ ha sugerido que la MA es el marcador renal de un incremento generalizado de la permeabilidad endotelial que puede promover un aumento del riesgo cardiovascular al permitir la iniciación del depósito de la placa arterioesclerótica. Esta hipótesis es por el momento especulativa.

La causa de la asociación entre MA y las alteraciones de los lípidos plasmáticos no está bien aclarada. La MA y la hiperlipidemia se encuentran frecuentemente asociadas independientemente de la dieta o BMI. Una posible explicación a esta asociación sería que incluso la pérdida de mínimas cantidades urinarias de proteínas puede causar un incremento en los niveles séricos de lipoproteínas. La pérdida de grandes cantidades de proteínas urinarias como sucede en el síndrome nefrótico, puede conducir a un incremento en colesterol total, colesterol LDL y Lipoproteína (a). La relación entre la MA y la dislipidemia no se explica por la obesidad o el incremento del BMI, pero puede ser secundaria a la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina vista en los pacientes obesos. Otra explicación a la asociación de MA y las alteraciones lipídicas es que la hiperlipidemia sea la causa del daño renal y de la MA. Las alteraciones lipídicas pueden contribuir al daño renal acelerando la arterioesclerosis. La hiperlipidemia ha demostrado tener un papel directo en la progresión del daño renal en varios modelos experimentales³⁰. Las dietas enriquecidas en colesterol pueden causar albuminuria y glomeruloesclerosis en diferentes especies animales. El tratamiento con estatinas y otros agentes hipolipemiantes disminuyen el daño renal en varios modelos experimentales de daño renal. Según esta teoría la acumulación de lípidos a nivel mesangial, podría ser la causa de la glomeruloesclerosis acelerada, de forma similar al proceso que sucede sobre la pared vascular que causa la arterioesclerosis³¹.

LA MICROALBUMINURIA COMO IDENTIFICADOR DE PACIENTES EN RIESGO CARDIOVASCULAR Y RENAL Y COMO MARCADOR DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

En los últimos años varias intervenciones dietéticas y farmacológicas han demostrado ser efectivas reduciendo el riesgo cardiovascular y daño renal en pacientes con MA. El tratamiento de los factores de riesgo modificables habitualmente asociados a la

MA pueden descender la morbilidad cardiovascular y renal en estos pacientes (tabla II)³².

EL tratamiento con IECAs y ARA II, han demostrado que reduce de forma significativa la proteinuria independientemente de su efecto sobre la presión arterial sistémica. Los mecanismos por los que producen este efecto son principalmente hemodinámicos (al descender la presión intraglomerular debido a la vasodilatación preferente de arteriola eferente glomerular) y humorales (mejora la permeabilidad selectiva de la membrana basal, inhibe los efectos tisulares de la angiotensina II, mejora la resistencia a la insulina, etc). El descenso en la EUA asociado al tratamiento con IECAs ha demostrado tener una estrecha correlación con el descenso en la progresión del daño renal y morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos.

El estudio REIN (The Ramipril Efficacy in Nephropathy)³³ realizado en pacientes no diabéticos, demostró como los pacientes tratados con ramipril reducían la pérdida de función renal y la EUA comparados con el tratamiento con placebo, independientemente de su efecto sobre la presión arterial. El estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Trial)³⁴ demostró como ramipril descendió la mortalidad, eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores en pacientes con evidencia de enfermedad vascular o diabetes. Este efecto fue especialmente evidente en el subgrupo de pacientes diabéticos con MA.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio IRMA II³⁵ que demuestran como el tratamiento en pacientes diabéticos tipo 2 con MA tratados con el bloqueante de receptores AT1 de la angiotensina irbesartan reduce la progresión a estadios más avanzados de daño renal. El tratamiento de pacientes diabéticos tipo 2 con daño renal avanzado con irbesartan y losartan disminuye de forma significativa la proteinuria y la progresión de la insuficiencia renal^{36,37}.

Tabla II Factores de riesgo para microalbuminuria en pacientes hipertensos

- Predisposición familiar.
- Varones y mujeres post-menopáusicas.
- Tabaco.
- Ausencia de descenso de TA nocturna (No-dippers).
- Sensibilidad a la sal.
- Hipertrofia de ventrículo izquierdo.
- Obesidad central.
- Resistencia a la insulina.
- Alteraciones lipídicas.
- Hiperhomocisteinemia.
- Elevada proteína C reactiva.



El análisis coste-beneficio del despistaje de pacientes con MA y el tratamiento precoz de pacientes ha demostrado beneficioso en los pacientes con diabetes tipo 1. Estudios similares de coste-beneficio no se han realizado en pacientes no diabéticos con MA

La evidencia de la asociación de la progresión del daño renal asociado a la MA es menos preciso en la hipertensión esencial que en la diabetes. Es necesario que se realicen estudios epidemiológicos que determinen el significado predictivo de la MA sobre la enfermedad renal y cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial esencial y es especialmente necesario la realización de estudios de intervención que establezcan si la corrección de la microalbuminuria modifica de forma significativa la evolución del riesgo cardiovascular y renal²¹.

La detección de la MA en pacientes con hipertensión arterial esencial identifica a un subgrupo de pacientes hipertensos con un conjunto de factores de riesgo de complicaciones cardiovasculares y metabólicas probado y modificable. La corrección de estas anomalías por medidas de cambio del estilo de vida y farmacológicas es efectivo reduciendo la incidencia de diabetes y eventos cardiovasculares.

La presencia de MA en pacientes con hipertensión arterial debería alertar al médico de la existencia de otros factores de riesgo e instituir el tratamiento apropiado para impedir la aparición de sus manifestaciones clínicas. Aunque el conocimiento de las consecuencias de la MA en los pacientes con hipertensión arterial esencial es escaso, su determinación como técnica de detección de pacientes hipertensos con factores de riesgo cardiovascular no es costoso y por tanto su relación coste-beneficio debe ser positiva al permitir la evaluación de otros factores de riesgo asociados modificables.

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Según Selby, la prevención debe ejercerse en tres niveles diferentes. a) Prevención primaria, en el momento del diagnóstico de la diabetes; b) prevención secundaria, para intentar frenar o revertir la microalbuminuria, y c) prevención terciaria, encaminada a retrasar la insuficiencia renal terminal. En el caso de la DM-2 la prevención primaria debería incluir además control de los factores de riesgo relacionados con la intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2 latente (tabla III).

La aproximación a la profilaxis, detección precoz y tratamiento de la nefropatía diabética debe realizarse una aproximación interdisciplinaria en la que deben estar necesariamente comprometidos e interrelacionados, médicos de familia, endocrinos, nefrólogos y médicos de otras especialidades relacio-

Tabla III Factores de riesgo para el desarrollo de DM 2

- Obesidad.
- Hipertensión resistente al tratamiento.
- Triglicéridos > 250 mg/dl o HDL-c < 35 mg/dl.
- Mujeres con antecedentes de diabetes gestacional o recién nacidos de peso elevado.
- Raza negra, Nativos Americanos, Origen Centroamericanos, Nativos de Islas del Pacífico.

nadas con el tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones.

Es importante hacer un diagnóstico adecuado de la nefropatía diabética, debido a que los pacientes con DM, en especial los pacientes con DM-2 pueden presentar nefropatías primarias glomerulares e insuficiencia renal de causa no diabética en las que el diagnóstico adecuado y precoz puede permitir su correcto tratamiento (tabla IV).

La aproximación al tratamiento del paciente con nefropatía diabética debe ser el tratamiento combinado e intensivo de todos los factores conocidos con influencia en la evolución de la nefropatía diabética incluyendo la hiperglucemia, la hipertensión y la dislipemia, etc. (tabla V).

Importancia del control de la glucemia

Hoy día no existe duda de que el control estricto de la glucemia previene el desarrollo y progresión de la nefropatía diabética tanto en pacientes con DM-1 como DM-2 (DCCT y UKPDS). La eficacia del control estricto de la glucemia depende del estadio de daño renal y el grado de normalización del metabolismo de la glucosa. Hace años se pensaba que una vez que la nefropatía diabética está claramente establecida, el control estricto de la glucemia no apor-

Tabla IV Factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía diabética

- Susceptibilidad genética evidenciada por ND en un hermano
- Elevado Na/Li co-transporte en la membrana del hematíe
- Raza negra, centro-americana, indios Pima o Nuaru
- Pobre control glucémico
- Hiperfiltración glomerular
- Elevación actividad de la pro-renina
- Hipertensión arterial
- Presencia de microalbuminuria en límites altos



Tabla V Objetivos de tratamiento en los pacientes con ND

- Control metabólico para mantener una HbA_{1c} inferior a 8% en DM-1 e inferior a 7% en DM-2.
- Objetivo de control de TA inferior a 130/80 mmHg (120/75 mmHg si proteinuria > 1 g/día).
- Bloqueo del SRA (IECA ó ARA II según indicaciones en el texto).
- Dieta baja en proteínas (Inferior a 0,8 g/kg de peso).
- Tratamiento de dislipemia. Mantener LDL-c < 100 mg/dl.
- Abandono del tabaquismo.
- Pérdida de peso en obesos.
- Alertar del uso de drogas nefrotóxicas (agentes yodados, AINES, antibióticos nefrotóxicos, etc.).
- Programas de ejercicio individualizado de la normalidad.

taba resultados significativos en la evolución del daño renal. La reciente publicación de los resultados del Hospital Steno muestran que el control de la glucemia tiene efectos positivos sobre la evolución de la nefropatía, aunque menos pronunciados que el control estricto de la presión arterial.

Los resultados presentados por Fioreto y cols., en pacientes con DM1 con glomeruloesclerosis diabética avanzada, a los que se les realizó solamente trasplante pancreático. A los 10 años de seguimiento de normoglucemia habían revertido los cambios de glomeruloesclerosis, lo que indica que la normoglucemia no solo puede alterar la progresión del daño renal sin revertir su evolución incluso en pacientes en fases avanzadas de glomeruloesclerosis. Además el control glucémico afecta a la supervivencia de los pacientes. El estudio de Wu y cols., muestra como los pacientes con DM2 con pobre control glucémico en los 6 meses previos al inicio de diálisis tienen mucho peor supervivencia que los pacientes con buen control glucémico.

El mayor inconveniente del control estricto de la glucemia es el aumento de los episodios de hipoglucemia grave y la necesidad de cambios en estilo de vida y alimentación, utilización de múltiples inyecciones de insulina y múltiples controles de glucemia. El estudio de Krolewski aconseja un mantenimiento de HbA_{1c} inferior a 8%, en los pacientes con DM1 al comprobar que por encima de este grado de control metabólico la incidencia de ND se incrementa de forma exponencial. Los pacientes con DM2 parecen presentar un menor riesgo de desarrollo de hipoglucemias severas, si bien su posible desarrollo debe atemperar el entusiasmo del control estricto. Las guías más importantes de tratamiento para pacientes con DM-2 aconsejan el mantenimiento de HbA_{1c} inferior al 7%. Los efectos beneficiosos del control es-

tricto de la glucemia son iguales bien sea con insulina o tratamiento con hipoglucemiantes orales.

Los pacientes con insuficiencia renal el control de la glucemia debe realizarse con insulina con la excepción de la gliquidona, glimepirida, repaglinida e inhibidores de alfa-glucosidasa. Las glitazonas no se acumulan en la insuficiencia renal.

Control de la dislipemia

Los pacientes con diabetes, en especial los pacientes con nefropatía diabética, incluso sin historia previa de enfermedad coronaria tienen un riesgo de muerte de origen coronario cuatro veces superior que la población no diabética. El riesgo se incrementa de forma dramática en los pacientes con IRCT o en pacientes en diálisis. La presencia de este riesgo tan elevado ha conducido a la recomendación de que estos pacientes mantenga concentraciones de LDL-c inferiores a 100 mg/dl.

Se cree que la hiperlipemia puede afectar el desarrollo de la nefropatía, por medio del aumento de la presión intraglomerular inducido por la hiperviscosidad, depósito de lipoproteínas en la matriz mesangial, aumento de macrófagos derivados de monocitos en el glomérulo y la presencia de lipoproteínas oxidadas. Dietas ricas en colesterol producen en la rata y cobaya aceleración de la glomeruloesclerosis.

Existe en la actualidad amplia evidencia de los beneficios del tratamiento con estatinas. Reduce la intensidad de la proteinuria y las lesiones de esclerosis glomerular en ratas sometidas a nefrectomía parcial y en la rata Zucker obesa.

Mulec y cols., han encontrado un retraso en el declinar de la función renal en pacientes diabéticos con colesterol bajo, comparados con los que tenían el colesterol elevado.

El patrón habitual de la dislipemia que acompaña a la DM 2 difiere de la dislipemia en la DM 1, presentando más hipertrigliceridemia, descenso de HDL-c y exceso de partículas LDL-c pequeñas y densas que son altamente aterogénicas. En contraste con los pacientes DM 1 el tratamiento óptimo de la glucemia no normaliza la dislipemia. En el estudio West Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPY), el tratamiento con pravastatina en pacientes no diabéticos redujo la aparición de nuevos casos de diabetes en un 30%.

Control de la hipertensión arterial

El tratamiento precoz de la HTA es particularmente importante en el paciente diabético para prevenir la enfermedad cardiovascular y minimizar la progresión de la enfermedad renal y retinopatía diabética.



El tratamiento debe incluir medidas no farmacológicas como reducción de peso, ejercicio, restricción de sodio. El consumo de tabaco está estrictamente contraindicado en el paciente diabético y más aún en el paciente diabético con riesgo cardiovascular extremo como es el paciente diabético con nefropatía.

Todos los pacientes diabéticos con presión arterial superior a 130/85 mmHg deberán ser sometidos a tratamiento farmacológico intensivo. La reducción de la progresión de la nefropatía y de las complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares está estrechamente relacionada con la reducción presión arterial, especialmente con la presión arterial sistólica. El mejor control actual de la presión arterial ha conseguido reducir la mortalidad del 65% a los 10 años a menos del 20%.

Los pacientes no hipertensos pero con microalbuminuria persistente o proteinuria clínica deberían recibir tratamiento con un IECA o un ARA II con la intención de reducir la eliminación urinaria de proteínas.

El tratamiento con IECA o ARA II ofrece varias ventajas sobre el resto de los otros agentes antihipertensivos (tabla VI):

- Ausencia de toxicidad.
- No tienen efectos adversos sobre el metabolismo lipídico.
- Pueden reducir la concentración plasmática de glucosa al mejorar la respuesta a la insulina. Además el tratamiento con IECA o con ARA II puede reducir la aparición de nuevos casos de diabetes (Heart Outcomes Prevention Evaluation-HOPE, LIFE, ALLHAT).
- Protegen contra el desarrollo y progresión de nefropatía en DM 1 y 2. Este efecto es debido, al menos en parte, a la reducción de la presión intraglomerular.
- Pueden enlentecer la progresión de retinopatía diabética.
- Reducen la incidencia de eventos cardiovasculares (HOPE).

- Los ARA II han demostrado un efecto renoprotector en pacientes con nefropatía diabética. El estudio Ibersartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) y el estudio RENNAL han demostrado un claro beneficio en términos de renoprotección en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía. El estudio LIFE muestra una reducción significativa en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Se ha descrito un posible beneficio en nefroprotección de la asociación de IECA y ARA II en los pacientes diabéticos con nefropatía. El estudio controlado Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria study (CALM), en pacientes DM 2 demostró que la asociación de Lisinopril con Candesartan produjo un mayor descenso de la presión arterial que el tratamiento de cada agente por separado y un mayor descenso de la eliminación urinaria de albúmina. Si la mejor nefroprotección es debida al efecto de la combinación o al mayor descenso de la presión arterial permanece por ser dilucidado.

El tratamiento inicial con calcioantagonistas dihidropiridínicos no parece tener un claro beneficio y puede haber algún riesgo en su efecto sobre la función renal, por lo que deberían ser evitados como tratamiento inicial. El tratamiento con calcioantagonistas no dihidropiridínicos como el diltiazem y el verapamil sea más beneficioso en los pacientes diabéticos ya que disminuyen la eliminación urinaria de proteínas, lo que sugiere poder nefroprotector.

El objetivo del tratamiento deben ser el mantenimiento de la presión arterial inferior a 130/80 mmHg, y en los pacientes con proteinuria superior a 1 g/día obtendrán mayor beneficio con un control de presión arterial inferior a 120/75 mmHg. Para la obtención del control de presión arterial óptimo es preciso el tratamiento combinado de varios agentes antihipertensivos. Los pacientes incluidos en los estudios UKPDS, IDNT y RENAL, precisaron más de 3 agentes antihipertensivos de media, a

Tabla VI Efectos intra-renales de los agentes antihipertensivos en modelos animales de DM

	IECA	ARA II	DHP	No-DHP	β-Bloq.	Diuréticos	β-Boq
Hemodinámicas							
Presión intraglomerular	↓	↓	→	→	→	→	→
Tono arteriola aferente	↓→	→	↓↓	→	↓↓	→	→↓
Tono arteriola eferente	↓	↓	→	→↓	→	↑	→
Permeabilidad glomerular	↓	↓	→↑	↓	→	?	?

IECA: inhibidores enzima conversor de angiotensina. ARA II: antagonistas receptor AT1 de angiotensina. DPH: calcioantagonistas dihidropiridínicos. No-DPH: calcioantagonistas no dihidropiridínicos. α-Bloq: alfa bloqueantes. β-Bloq: beta bloqueantes.



pesar de que el control de presión arterial estaba por encima de los niveles anteriormente aconsejados. El ímpetu en el control de presión arterial viene dado por el conocimiento de que por cada 10 mmHg de descenso en la presión arterial sistólica se produce un descenso del 12% del riesgo de complicaciones totales relacionadas con la diabetes. El menor riesgo ocurre con presión arterial sistólica inferior a 120 mmHg. La asociación inicial al tratamiento con IECA/ARA II debería ser un diurético tiazídico en dosis bajas para evitar los efectos metabólicos adversos que provocan las dosis elevadas de estos agentes. En caso de insuficiencia renal avanzada deberán utilizarse diuréticos de asa. En caso probable de que se precise la adición de otros agentes antihipertensivos para conseguir los niveles de control de presión arterial propuestos, se deberá escoger de forma individualizada entre los otros agentes antihipertensivos posibles en función de las características y los factores de riesgo asociados de cada paciente. La mayor parte de los pacientes con nefropatía diabética establecida precisarán de la asociación de más de 3 agentes antihipertensivos. Los agentes más utilizados son calcioantagonistas, alfabloqueantes, betabloqueantes. En casos de hipertensión resistente al tratamiento deberían revisarse las causas posibles de resistencia al tratamiento: adherencia del paciente al tratamiento, fenómeno de bata blanca, etc. Se deben descartar causas de hipertensión secundaria como hipertensión vasculorrenal o hiperaldosteronismo. En caso necesario puede ser necesario la adición de tratamientos con efectos secundarios más frecuentes pero de probada eficacia como el minoxidil.

Restricción proteica

La restricción proteica puede enlentecer la progresión del deterioro renal en los pacientes con nefropatía diabética. No existen sin embargo datos concluyentes en la literatura por la dificultad de mantener un adecuado cumplimiento de las dietas bajas en proteínas. Debe tenerse en cuenta el riesgo de malnutrición proteica.

Abandono del tabaquismo

Independientemente del efecto del tabaquismo en la patogenia de la arterioesclerosis, con el riesgo cardiovascular que ello comporta, el consumo de tabaco se ha relacionado cada vez con más consistencia con la aparición y desarrollo de complicaciones microangiopáticas de la diabetes, especialmente de la nefropatía diabética.

Son muchos los mecanismos por los que el tabaco puede contribuir a que aparezca o progrese la ND. El consumo de tabaco se asocia a hiperfiltración glomerular, elevaciones transitorias de la presión arterial y a favorecer la agregación plaquetaria. En pacientes con DM 1 los pacientes fumadores tienen valores de TGF- β superiores a los de sujetos de similar edad y tiempo de duración de la diabetes. Además el abandono del tabaco se asocia a una reducción del TGF- β tanto plasmático como urinario. Probablemente, más importante que todo esto sea el elevado poder oxidante que tiene el tabaco debido a la gran cantidad de radicales libres de oxígeno que se generan con su combustión. De hecho, en los sujetos fumadores se ha descrito una elevación de los distintos parámetros de peroxidación lipídica, siendo la 8-epi prostaglandina $F_2\beta$ el marcador más relevante.

Sin duda son muchas más las evidencias científicas que sustentan la recomendación de que los pacientes diabéticos dejen de fumar. Sin embargo, conseguirlo es difícil y probablemente sea casi imposible si la cesación del hábito no se intenta en el marco de un programa de deshabituación estructurado. En este sentido es interesante la experiencia de la Universidad de Navarra, donde un programa de deshabituación aplicado por enfermeras educadoras en diabetes consiguió una tasa de deshabituación del 17% en 6 meses.

Control de la obesidad

La obesidad (índice de masa corporal superior a 30 Kg/m²) representa hoy día un problema sanitario de alarmantes proporciones. No hay duda alguna de que la obesidad está claramente asociada a la hipertensión arterial y por tanto, debería ser considerado un factor de riesgo para la progresión de la nefropatía diabética. La obesidad se asocia a un aumento de la actividad simpática y del SRA.

Perder peso se asocia a una disminución de la presión arterial y ésta debería ser la primera estrategia terapéutica en el paciente obeso hipertenso.

Conseguir que un paciente obeso pierda peso no es tarea fácil pues implica cambiar su estilo de vida, con todos los problemas que ello comporta. En una medicina moderna esto debe contemplarse en el marco de una unidad de obesidad donde endocrinólogos, psicólogos y cirujanos trabajen de forma coordinada para aplicar un programa predefinido e individualizado para cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keen H, Chlouverakis C: An immunoassay method for urinary albumin at low concentration. *Lancet* 1963; ii: 913-14.



2. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 1: 1430-2.
3. Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, Christiansen JS, Andersen AR: Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol* 1982; 100: 550-5.
4. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-60.
5. Parving HH, Mogensen CE, Jensen HA, Evrin PE: Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974; 1: 1190-2.
6. Jones SL, Viberti GC: Microalbuminuria: Concepts, definition and monitoring. In *Microalbuminuria. A marker for organ damage*. Science Press. Mogensen CE ed. 1994. p. 3-19.
7. Howey JEA, Browning MCK, Frazer CG: Biologic variation of urinary albumin: consequences for analysis, specimen collection interpretation of results and screening programs. *Am J Med Dis* 1989; 13:35-7.
8. Collins, ACG, Sethi M, McDonald FA, Brown D, Viberti GC: Storage temperature and different methods of sample preparation in the measurement of urinary albumin. *Diabetologia* 1993; 36: 993-7.
9. Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC: Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 223-8.
10. Keane WF: Proteinuria: Its clinical importance and role in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000 (Supl. 1); 35: S97-S105.
11. Calviño J, Calvo C, Romero R, Gude F, Sánchez-Guisande D: Atherosclerosis profile and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 996-1001.
12. James A, Fotherby MB, Potter JF: Screening tests for microalbuminuria in non-diabetic elderly subjects and their relation to blood pressure. *Clin Sci* 1995; 88: 185-90.
13. Opsahl JA, Abraham PA, Hastelton CE, Keane WF: Correlation of office and ambulatory blood pressure measurements with urinary albumin and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase excretions in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1988; 1: 117-20.
14. Giaconis S, Levanti C, Fommei E, Innocenti F, Seghieri G, Palla L, Palombo C, Ghione S: Microalbuminuria and casual and ambulatory blood pressure monitoring in normotensives and in patients with borderline and mild essential hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2: 259-61.
15. Redon J, Liao Y, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM, Cooper RS: Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension: Role of circadian variability. *J Hypertens* 1994; 12: 947-53.
16. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM: Microalbuminuria in essential hypertension: Significance, pathophysiology and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 973-95.
17. Keane WF: Proteinuria: Its clinical importance and role in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000 (Supl. 1); 35: S97-S105.
18. Yudking JS, Forrest RD, Jackson CA: Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet* 1988; 2: 530-33.
19. Damsgaard EL, Froland A, Jørgensen OD, Mogensen CE: Prognostic value of urinary albumin excretion rate and other risk factors in elderly diabetic patients and non-diabetic control subjects surviving the first 5 years after assessment. *Diabetologia* 1993; 36: 1030-6.
20. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Scroll M, Jensen JS: Urinary albumin excretion: An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1992-7.
21. Viberty GC, Thomas S: Should we screen for microalbuminuria in essential hypertension? *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1139-41.
22. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi I, Bevilacqua S: Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-7.
23. Bianchi S, Bigazzi R, Quiñones-Galván A, Muscelli E, Baldari G, Pecori N, Ciociaro D, Ferrannini E, Natali A: Insulin resistance in microalbuminuric hypertension: sites and mechanism. *Hypertension* 1995; 26: 789-95.
24. Campese VM, Bianchi S, Bigazzi R: Association between hyperlipidemia and microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int* 1999 (Supl. 7); 56: S10-S13.
25. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, Bonati PA, Bergonzani M, Hundí L, Passeri M, Reaven G: Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989; 320: 702-6.
26. Bianchi S, Bigazzi R, Quiñones-Galván A, Muscelli E, Baldari G, Pecori N, Ciociaro D, Ferrannini E, Natali A: Insulin resistance in microalbuminuric hypertension: Sites and mechanism. *Hypertension* 1995; 26: 789-95.
27. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM: Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 973-95.
28. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR: Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 713-8.
29. Ruilope LM, Campo C, Rodríguez-Artalejo F, Lahera V, García-Robles R, Rodicio JL: Blood pressure and renal function: Therapeutic implications. *J Hypertens* 1996; 14: 1259-63.
30. Keane WF: Lipids and the kidney. *Kidney Int* 1994; 46: 910-20.
31. Keane WF, Mulcahy WS, Kasiske BL, Kim Y, O'Donnell MP: Hyperlipidemia and progressive renal disease. *Kidney Int* 1991; Supl. 39: S41-8.
32. Brown WW, Keane WF: Proteinuria and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2001 (Supl. 1); 38:S8-S13.
33. Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G, Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia: ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. Ramipril Efficacy in Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2832-7.
34. Yusuf S and the Heart Outcomes Prevention Evaluation Investigators: Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
35. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
36. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I: Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
37. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, RENAAL Study Investigators: effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.