

Diabetes y corazón: una peligrosa intersección

Lorenzo Fácila Rubio

Cardiólogo. Servicio de Cardiología. Consorcio Hospital General de Valencia

INTRODUCCIÓN

Está ampliamente demostrada una clara asociación entre la presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Y no solo de la diabetes, sino también de alteraciones precoces del metabolismo hidrocarbonado, como lo demuestra el estudio colaborativo DECODE (*Diabetes Epidemiology Collaborative analysis of Diagnostic Criteria in Europe*)¹ con las alteraciones tras la sobrecarga oral de glucosa (SOG). Se ha confirmado un incremento de mortalidad por ECV en aquellos sujetos con alteración tras la SOG después de ajustar con variables clásicas, siendo esta relación lineal. Por otro lado y más recientemente, se relaciona el incremento de hemoglobina glucosilada (HbA1c) con el riesgo cardiovascular (CV), tanto en diabéticos como en no diabéticos conocidos². Sin embargo, cuando se analizan todas las alteraciones en un mismo estudio (tras SOG, HbA1c y glucemia basal alterada), la única relacionada con peor pronóstico CV estadísticamente significativa es la alteración tras la SOG³.

Por otro lado, también hay diferencias en cuanto al sexo. Así, si el ratio de mortalidad tras enfermedad coronaria en no diabéticos es de 2,29 a favor de los hombres, en diabéticos estas diferencias se reducen a 1,46, lo que pone de manifiesto que la DM2 en las mujeres disminuye la protección «del sexo»; incluso en estudios se demuestra que el riesgo relativo de mortalidad en la cardiopatía isquémica en mujeres con y sin diabetes es mayor que el de los hombres⁴. Probablemente una de las explicaciones es que las mujeres con DM2 presentan más inflamación sistémica, disfunción endotelial debida a mayor resistencia insulínica demostrada por el índice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance*)⁵.

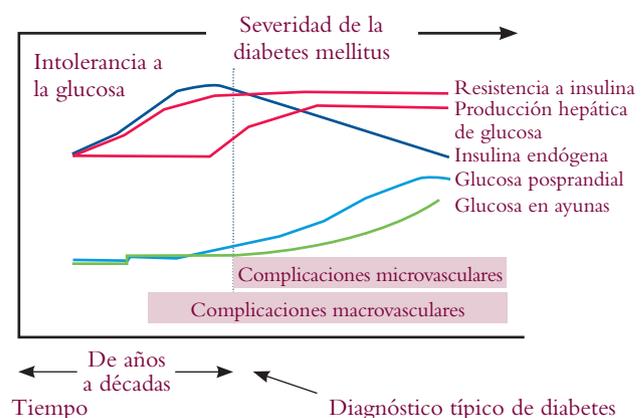
BASES MOLECULARES DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN DIABETES

La enfermedad cardiovascular aparece en todo el espectro de las alteraciones glucémicas, desde la glucemia basal

alterada a la DM2 franca, pasando por la intolerancia. Hay unos años (hasta décadas) en los que aún no existe diagnóstico de diabetes (glucemia basal, SOG y glucosilada normales) y ya se están produciendo las alteraciones macrovasculares, por lo que el diagnóstico precoz de las alteraciones glucémicas intermedias y de las lesiones silentes de órganos diana es capital para atajar la aparición de las ECV. Además, se ha observado en distintos estudios que las placas de ateroma en los pacientes con DM2 tienen más lípidos, inflamación y trombosis, lo que les proporciona las características de inestables y favorece la ruptura. En la figura 1 (adaptada de las guías europeas de diabetes⁶) se representa la relación entre el tiempo de aparición de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y la aparición de ECV y afectación microvascular.

Por otro lado, la resistencia a la insulina desempeña un papel primordial en el desarrollo de la DM2 (el 90 % suelen ser obesos), donde los ácidos grasos libres y citocinas del tejido adiposo alteran la sensibilidad a la insulina,

Figura 1. Relación entre el tiempo de aparición de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y la aparición de afectación vascular



Construida a partir de las guías europeas de diabetes⁶.
Rydén L, et al. Eur Heart J 2013;34(39):3035-87.

por lo que se induce estrés oxidativo, señalización de receptores y regulación a la baja de los transportadores de glucosa.

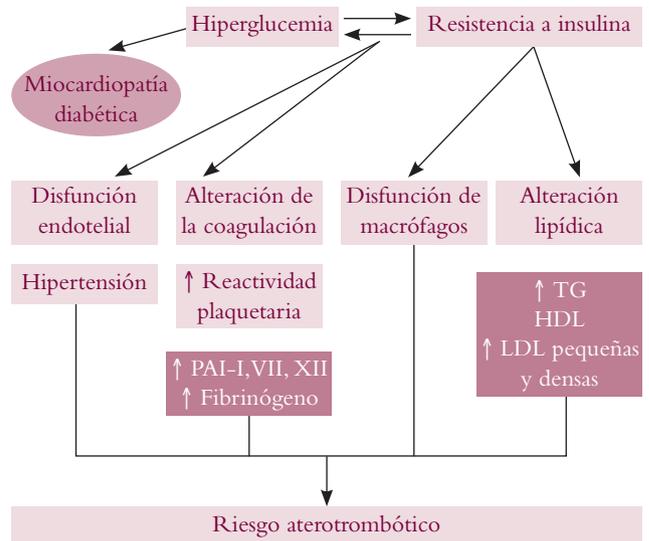
Todo ello provoca una reducción de la producción de óxido nítrico, remodelado vascular, disfunción endotelial y activación de citocinas y moléculas de adhesión. Además, se produce un aumento de la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo, que dado que es resistente a la insulina incrementa la expresión del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas y promueve la transformación en célula espumosa y arterioesclerosis (este fenómeno está inhibido por la activación del receptor PPAR gamma, que mejora la sensibilidad del macrófago a la insulina). Por último, la resistencia a la insulina provoca una dislipidemia aterogénica; se incrementa la producción de lipoproteínas de muy baja densidad, disminuye la degradación de la apolipoproteína B (apoB) y aumenta la lipogénesis, lo que provoca una disminución de lipoproteínas de alta densidad y LDL pequeñas y densas que desempeñan un papel muy importante en la aterogénesis. Por último, aparece un estado protrombótico caracterizado por el incremento del inhibidor del plasminógeno I y diversos factores de coagulación, que junto al aumento de la agregación plaquetaria que aparece en estos pacientes, facilita la aparición de ECV y la disminución de la respuesta a los tratamientos habituales. No hay que olvidarse del concepto de miocardiopatía del diabético, una entidad poco conocida e infradiagnosticada que aparece en pacientes con disfunción ventricular sin arterioesclerosis coronaria ni hipertensión que justifiquen su causa (figura 2).

VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON DIABETES

Puntuaciones de riesgo

Existen diversas puntuaciones de riesgo que cuantifican (con sus limitaciones) el riesgo del paciente diabético o pre-diabético, basadas en estudios de cohortes. Habitualmente, el riesgo cardiovascular del paciente diabético en las escalas de riesgo para población general se considera alto o muy alto, por lo que se simplifica al decidir los objetivos terapéuticos. Así, las guías de hipertensión arterial (HTA), prevención y dislipidemias de la Sociedad Europea de Cardiología y que se basan en el proyecto SCORE (*European Systematic Coronary Risk Evaluation*), consideran a los diabéticos de muy alto o alto riesgo si presentan además lesión del órgano diana (microalbuminuria), respectivamente.

Figura 2. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en el diabético



HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PAI-I: inhibidor del plasminógeno I; TG: triglicéridos.

No obstante, existen puntuaciones específicas en estos pacientes; por ejemplo, la del estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), cuya puntuación para la cardiopatía isquémica tiene una excelente sensibilidad (90 %), pero sobreestima a la población española. Otras escalas en esta subpoblación son el Framingham-Stroke, el UKPDS-Stroke o el *National Diabetes Register*. Más recientemente y derivado del estudio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*), se creó un modelo con diferentes variables (edad al diagnóstico, sexo, duración de DM, albuminuria, presión de pulso, etc.), por lo que es más preciso, pero también más difícil de implementar en la actividad asistencial cotidiana. En general, las puntuaciones de riesgo son interesantes para la población donde se han desarrollado, pero es necesaria su validación externa.

DETECCIÓN DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SUBCLÍNICA O CON CLÍNICA CONFUSA

En general, la presencia de ECV en el paciente diabético suele estar infradiagnosticada, debido a que las manifestaciones de la ECV son escasas o inexistentes, o porque son confusas o diferentes a las clásicas. Es por ello que en el paciente diabético siempre ha sido un reto el diagnóstico precoz de la ECV.

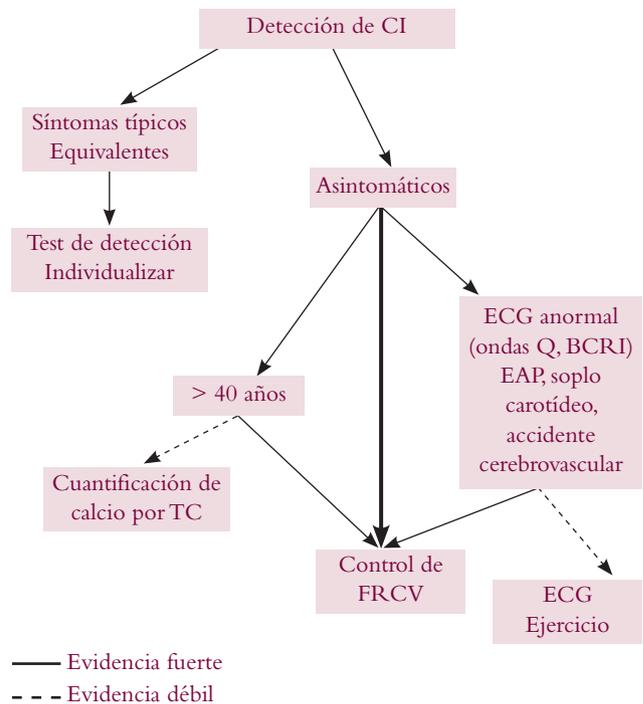
En cuanto a la detección de ECV subclínica en esta población, las técnicas empleadas y validadas en la población

general (habitualmente con más rendimiento en pacientes de riesgo intermedio) pueden ser utilizadas en estos pacientes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que su realización en un paciente diabético catalogado ya de muy alto riesgo por escalas epidemiológicas simples no aportaría grandes variaciones en cuanto a los cambios de actitud terapéutica, por lo que su determinación originaría costes innecesarios. La determinación de la albuminuria, el índice tobillo-brazo, el grosor íntima-media, el estudio de la onda de pulso o el calcio coronario son las técnicas que más rendimiento han obtenido en la población general y, por tanto, también en los pacientes diabéticos.

BÚSQUEDA ACTIVA DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Este apartado es un reto diario para los médicos de atención primaria, endocrinos y cardiólogos que nos enfrentamos a estos pacientes. Por un lado, la pregunta de que si hay que realizar un cribado sistemático al paciente diabético asintomático, sobre todo en qué pruebas, cada cuánto tiempo, en todos los pacientes o solo a algunos seleccionados. Desde la publicación del polémico consenso de Florida de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en 1998⁷, que indicaba una prueba de detección de isquemia a todo paciente diabético con dos o más factores de riesgo o con electrocardiograma (ECG) anormal, en asintomáticos, y que provocó un gran revuelo en la comunidad cardiológica, se ha avanzado bastante con la evidencia disponible; sin embargo, no existen evidencias sólidas y las recomendaciones varían según las guías consultadas. Así, la ADA, en 2013⁸, no considera la realización de ninguna prueba de detección de isquemia coronaria de forma habitual a los pacientes diabéticos asintomáticos, ya que con el control de los factores es suficiente y se trata, además, de la medida más adecuada para mejorar el pronóstico (evidencia A). No obstante y de acuerdo con el documento de consenso de 2007⁹, dejan la puerta abierta para el diabético con ECG anormal sugerente de isquemia, y a la realización de una cuantificación de calcio coronario mediante tomografía computarizada en los pacientes mayores de 40 años. Las guías canadienses de diabetes¹⁰ siguen estas directrices, aunque añaden que en los pacientes con ECV de otros territorios (arteriopatía periférica, soplos carotídeos, accidente cerebrovascular) sería necesario un test de isquemia basado en el ejercicio y el ECG. Van incluso más allá y recomiendan la realización de ECG cada 2 años en los pacientes de más de 40 años de edad, más de 15 años de duración de la DM, factores de riesgo cardiovascular y lesión de órganos diana (macro o micro) (figura 3).

Figura 3. Algoritmo de detección de cardiopatía isquémica en el diabético



BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; CI: cardiopatía isquémica; EAP: enfermedad arterial periférica; ECG: electrocardiograma; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; TC: tomografía computarizada. Construida a partir de la ADA 13. Guías canadienses, 2013¹⁰.

En los pacientes sintomáticos cambia completamente, pues se trata de un paciente de alto riesgo y la probabilidad pretest es muy alta, por lo que el valor predictivo positivo de cualquier prueba de detección de isquemia es mayor que en la población general. El reto en estos pacientes está en identificar la sintomatología, que con relativa frecuencia no es típica, sino equivalente a la que indica alteración de la perfusión coronaria; además de decidir qué prueba elegir, que será individualizada según el paciente (riesgo, posibilidad de deambulación, alteraciones del ECG previas, etc.).

MANEJO DEL PACIENTE DIABÉTICO CON RIESGO CARDIOVASCULAR

Debido a que existe una asociación clara entre el paciente diabético y la aparición de ECV y de que de ello depende el pronóstico, es muy importante tener en cuenta que el manejo de este paciente debe ir más allá del control glucémico, tal como se muestra en la tabla 1. Es muy importante el control exhaustivo del resto de factores de riesgo CV (dislipidemia, HTA, triglicéridos, etc.),

Tabla 1. Guías: objetivo terapéutico del paciente diabético

	Objetivos
Hemoglobina glucosilada (HbA1c)	< 7,0 % (individualización)
Glucosa en ayunas	70-130 mg/dl (3,9-7,2 mmol/l)
Glucosa posprandial	< 180 mg/dl
Presión arterial	< 140/85 mmHg (IECA o ARA II)
Lípidos	LDL < 70 mg/dl (< 100 mg/dl si RCV alto) (estatinas) No-HDL < 100 mg/dl (< 130 mg/dl si RCV alto) (estatinas) TG < 150 mg/dl (1,69 mmol/l) (fénofibrato)

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II;
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina;
RCV: riesgo cardiovascular.
Construida a partir de la ADA y ESH, 2013.

todo ello junto con un control adecuado de la glucemia (glucemia posprandial, en ayunas o HbA1c). Para esto último y en los pacientes diabéticos con ECV utilizaremos fármacos eficaces y seguros, es decir, que controlen la glucemia sin producir un incremento de la morbimortalidad cardiovascular provocado o bien por el propio mecanismo de acción del fármaco (p. ej., glitazonas en insuficiencia cardíaca) o por un aumento en la aparición de hipoglucemias (p. ej., sulfonilureas), que en estos pacientes con ECV avanzada pueden ser mortales. Es por ello que a pesar de que sabemos que el control del metabolismo hidrocarbonado es crucial en estos pacientes, las herramientas de que disponemos no tienen actualmente una evidencia sólida que garantice una mejoría en el pronóstico CV; sin embargo, el resto de factores que se deben controlar sí que está avalado por múltiples estudios en la población general y en el paciente diabético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. *Lancet* 1999;354:617-21.
2. Santos-Oliveira R, Purdy C, da Silva MP, dos Anjos Carneiro-Leao AM, Machado M, Einarson TR. Haemoglobin A1c levels and subsequent cardiovascular disease in persons without diabetes: a meta-analysis of prospective cohorts. *Diabetologia* 2011;54:1327-34.
3. Qiao Q, Dekker JM, de Vegt F, Nijpels G, Nissinen A, Stehouwer CD, et al. Two prospective studies found that elevated 2-hr glucose predicted male mortality independent of fasting glucose and HbA1c. *J Clin Epidemiol* 2004;57:590-6.
4. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73-8.
5. Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, Leese GP, Lindsay RS, McKnight JA, et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia* 2011;54:3003-6.
6. Authors/Task Force members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, et al.; Document reviewers, De Backer G, Sirnes PA, Ezquerra EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34(39):3035-87.
7. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998;21(9):1551-9.
8. The American Diabetes Association's (ADA) evidence-based practice guidelines, standards, and related recommendations and documents for diabetes care. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):1-2.
9. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ; ADA. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(10):2729-36.
10. Poirier P, Dufour R, Carpentier A, Larose E. Screening for the presence of coronary artery disease. *Can J Diabetes* 2013;37:S105-9.