

# Diabetes y enfermedad cardiovascular: ¿más de lo mismo?

José Manuel Millaruelo Trillo

Centro de Salud Torrero La Paz, Zaragoza, RedGDPS Aragón

La relación de la diabetes y la enfermedad cardiovascular (ECV) es un tema siempre importante al que se le dedicó buena parte del primer día del congreso de la European Association for the Study of Diabetes de Lisboa.

Comenzó con la conferencia del profesor Naveed Sattar, bien conocido por sus publicaciones, preferentemente en *Lancet* y *Diabetología*. Su exposición sobre «Explotación de biomarcadores y bases de datos para relacionar diabetes y enfermedad cardiovascular» fue muy interesante. Inicialmente comentó la utilidad de los biomarcadores en la patogénesis de la diabetes, su predicción y la de sus complicaciones, así como la relación de los componentes del síndrome metabólico (SM) con la alanina aminotransferasa, que es aritmética, según el número de componentes presentes en el paciente<sup>1,2</sup>.

Aportó nuevas evidencias de la relación del hígado graso, su patrón analítico y la incidencia de diabetes. Finalizó haciendo un diagnóstico diferencial del hígado graso alcohólico frente al «metabólico» (figura 1) con la recomendación fundamentada del uso de fibra y ejercicio para disminuir la prevalencia del hígado graso y, por ende, de la diabetes. El papel de la adiponectina fue solamente esbozado, pues paradójicamente disminuye el riesgo de contraer diabetes, pero aumenta el riesgo cardiovascular (RCV). Sobre la predicción de la diabetes señaló que preocupa menos que la de la enfermedad cardiovascular, «pues ya habrá tiempo de hacer nuevos análisis que la confirmen», pero

**Figura 1:** Diferencias entre hígado graso alcohólico y no alcohólico

Grasa del hígado frente al alcohol	
• ALT > AST	• ALT > AST
• GGT ↑	• GGT ↑↑
• c-HDL a menudo ↓	• c-HDL ↑ de lo esperado
• Glucosa alta normal	• No necesariamente glucosa ↑ o sobrepeso
• Sobrepeso	• VCM

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-transaminasa; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; GGT:  $\gamma$ -glutamyl-transferasa, VCM: volumen corpuscular medio.

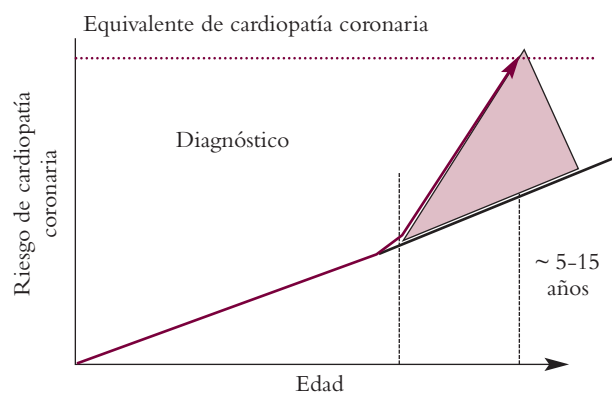
propuso una ecuación de riesgo según datos fácilmente obtenibles en la consulta y cuya realización cuesta sólo 30 segundos.

En cuanto a la predicción de complicaciones, echó de menos la ausencia de marcadores para predecir mejor la ECV y las complicaciones microvasculares, la predicción del declive de la célula beta y combinar la genética para hacer los tratamientos con mayor rigor patogénico.

En la segunda parte propuso un reto al conocimiento tradicional al plantear varias preguntas:

- ¿Es la diabetes un equivalente de riesgo a la enfermedad coronaria? La respuesta fue no en el momento del diagnóstico cuyo riesgo es menor, pero es muy alto a lo largo de la vida, y se considera que se iguala a los 5-15 años, lo que ilustró con una gráfica muy didáctica (figura 2).
- ¿Está disminuyendo el riesgo de mortalidad en la diabetes? Concluyó que está disminuyendo tanto la mortalidad cardiovascular como la total, hecho que ilustra el estudio del The Emerging Risk Factors Collaboration<sup>3</sup>.
- ¿Es la glucosa un factor de RCV (FRCV) continuo? En este caso las referencias fueron las ya conocidas para dar una respuesta afirmativa, e hizo hincapié en el mismo estudio<sup>3</sup>.

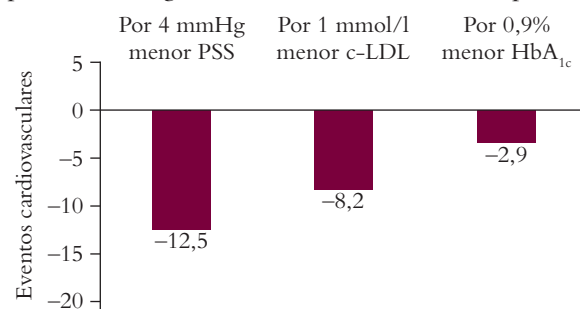
**Figura 2:** Condiciones de equivalencia de diabetes y enfermedad cardiovascular



- ¿Qué es lo más efectivo para disminuir el RCV en un paciente diabético? De las cuatro posibilidades, hipolipemiantes, aspirina, hipoglucemiantes y antihipertensivos, eligió esta última opción de acuerdo con el trabajo de Ray et al.<sup>4</sup> (figura 3).
- ¿Representan los triglicéridos un riesgo independiente para la ECV en el diabético? ¿Ayudan los fibratos a disminuirlo? A pesar de la clara asociación, esta dependencia con la ECV desaparece cuando se ajusta por otros factores lipídicos y no lipídicos. Recomendó medirlos en su situación posprandial y, si son altos, pensar en mal control metabólico; si persisten elevados y el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) está bajo, señaló, sin mucha convicción, el aumento de dosis de estatinas. La Food and Drug Administration no recomienda tratarlos específicamente.
- ¿Riesgo diferencial entre varón y mujer para diabetes y RCV? Este tema, que parece de gran interés, y que no se trató en ninguna mesa o ponencia del congreso, fue despachado rápidamente por el ponente con la única alusión al mayor riesgo de la obesidad en la mujer para el futuro desarrollo de diabetes. No obstante, una reciente publicación del autor puede aportar más luz al tema<sup>5</sup>.
- ¿Es importante el SM para la clínica? El SM tiene más importancia para predecir la aparición de diabetes que para la de ECV, y lo avala con el metaanálisis de Ford et al.<sup>6</sup>. Sus componentes se relacionan de distinto modo con la diabetes o la ECV y no es útil una predicción global.
- ¿Hay que utilizar estatinas siempre? Combinando los efectos positivos con el riesgo de inducción de diabetes, se inclinó a ver el «perfil del paciente» para tomar la decisión adecuada. Este tema se trata con mayor profundidad en otro apartado de la revista.

Cronológicamente, siguió una sesión de presentaciones orales con diverso contenido.

**Figura 3:** Efectividad de tres opciones distintas para prevenir el riesgo cardiovascular en la diabetes tipo 2



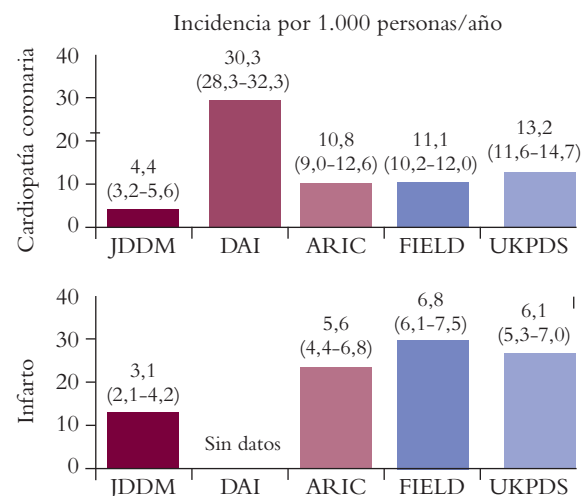
c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; PSS: presión sanguínea sistólica. Tomada de Ray K, et al. Lancet 2009;373:1765-72.

La Dra. Simmons comentó un aspecto del estudio ADDITION (Anglo-Danish-Dutch study of Intensive Treatment In PeOple with screen detected diabetes in primary care), en que la intensificación temprana del control de la diabetes y los FRCV asociados no consiguió resultados clínicos favorables. En este caso particularizaba el enfoque en la aparición de los segundos o terceros eventos al encontrar una diferencia en la distribución de éstos, que atribuía a la heterogeneidad de los centros participantes en el estudio. Por lo menos, concluyó, este manejo intensivo no ha demostrado producir daño, escasa compensación a lo esperado por los investigadores.

La Dra. Oishi presentó los datos de seguimiento de una cohorte japonesa respecto a la aparición de eventos cardiovasculares. Éstos fueron muy infrecuentes en comparación con los de otras poblaciones (DAI [Diabetes and Informatics study group, Italian Association of Diabetologists, and Italian National Institute of Health], ARIC [Atherosclerosis Risk in Communities], FIELD [Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes] y UKPDS [United Kingdom Prospective Diabetes Study]). Los excelentes resultados obtenidos pueden explicarse por el bajo RCV global de la población japonesa y por el control más exigente de los FRCV en estos últimos años, posteriores a los de los estudios de comparación (figura 4).

El Dr. Foos, en un complejo ejercicio de valoración de datos, reevaluó el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), convencido de sus resultados, inesperados y contrapuestos al DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) o UKPDS en sentido cualitativo, y comparando sus resultados con los de los metaanálisis que incluyen los recientes grandes estudios de control glucémico

**Figura 4:** Comparación de incidencia de eventos cardiovasculares en una cohorte japonesa respecto a otras poblaciones



intensivo y complicaciones macrovasculares, llegó a la conclusión de que los resultados del ACCORD no son explicables por el límite inferior de glucosa que se propuso en el estudio. Difícil de entender para este relator, esperamos a la repercusión de esta comunicación en el ámbito científico.

La Dra. Hayes presentó un modelo de predicción de eventos cardiovasculares basado en el UKPDS con la novedad de que añadía los datos del estudio de seguimiento aparecido hace dos años, con lo que pueden evaluarse, de alguna manera, los datos de 30 años de seguimiento. Comparó los antiguos y nuevos integrantes tanto en FRCV como en *end points* (figura 5) y mostró algunos datos de cómo cambian los riesgos relativos de algunos factores para determinados eventos. Se está a la espera de conseguir un *software* que permita generalizar su utilización y su validación externa con pacientes de otros estudios como ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease), FIELD, Fremantle y Casale Monferrato.

El Dr. Kleefstra mostró un instrumento de predicción de eventos cardiovasculares en diabetes para Holanda, ya que comprobaron que el Risk Engine basado en el UKPDS so-

brevvaloraba el riesgo. La mortalidad cardiovascular estimada por éste era del 28,9%, mientras que la observada era del 17,6%. La principal limitación es que no considera la presencia o no de la fibrilación auricular.

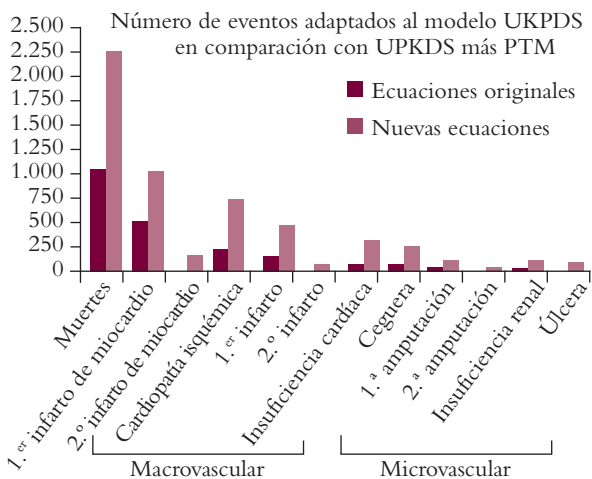
Terminó la sesión con la exposición por parte del Dr. Kjellström de un estudio basado en el DIGAMI 2 (Diabetes mellitus Insulin-Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction 2) de predicción de supervivencia en pacientes diabéticos que ya han presentado un evento cardiovascular. Valorando su calidad de vida con una escala visual (con los límites superior e inferior de salud perfecta y muerte, respectivamente), encontró una excelente correlación entre calidad de vida y eventos posteriores.

La sesión vespertina comenzó con otras presentaciones bajo el epígrafe de «Predicción de complicaciones en la diabetes mellitus tipo 2».

El Dr. Vupputuri, utilizando una base de datos del Kaiser Permanente, presentó un estudio sobre la influencia de los cambios temporales en el colesterol HDL y el riesgo de hospitalización en enfermedad coronaria o ictus. Aun con las limitaciones de ser un estudio observacional y de no conocer las causas en los cambios del HDL, posibles confundidores, encontró que los niveles basales de HDL estaban en relación inversa con la probabilidad de ingreso, que el incremento en los niveles de HDL estaba en relación inversa y el decremento en relación directa con la necesidad de ingreso. La magnitud de los resultados no fue muy importante, alrededor de un 10-15%, pero puede arrojar luz sobre otras investigaciones y observaciones (tabla 1).

La Dra. Vamos presentó a continuación las cifras de ingresos hospitalarios en el Reino Unido por eventos cardiovasculares mayores en el período 2004 a 2009 y sus tendencias. Tras una descripción exhaustiva de la edad, sexo y comorbilidad (medida por el índice de Charlson) y desglosando tanto los eventos clínicos como las técnicas de revascularización, señaló que, aunque ha habido un descenso en los ingresos por angina, infarto agudo de miocardio e injerto de derivación de arteria coronaria, permaneciendo estables los ictus y

**Figura 5:** Nuevo modelo predictivo basado en el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)



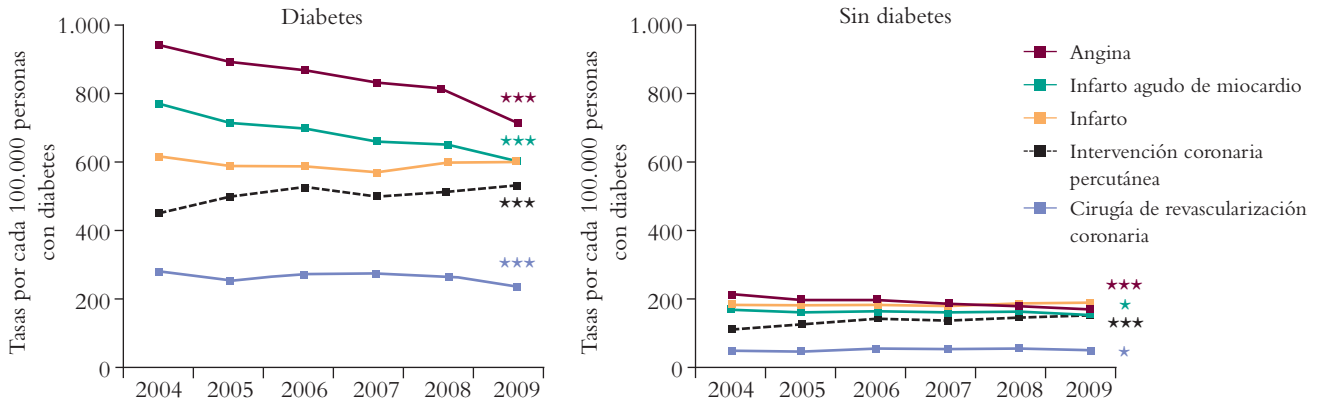
PTM: PostTrial monitoring.

**Tabla 1:** Riesgo de hospitalización según los cambios en el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL)

	Sin ajustar		Totalmente ajustado	
	Hazard ratio (IC del 95%)	Valor de p	Hazard ratio (IC del 95%)	Valor de p
c-HDL inicial (por 5mg/dl)	0,92 (0,90-0,93)	< 0,0001	0,94 (0,92-0,96)	< 0,0001
c-HDL remanente ± 6,4 mg/dl	1,00	—	1,00	—
c-HDL reducido ≤ 6,5 mg/dl	1,23 (1,11-1,37)	< 0,0001	1,11 (1,00-1,24)	0,0472
c-HDL incrementado ≥ 6,5 mg/dl	0,93 (0,85-1,01)	0,0919		

IC: intervalo de confianza.

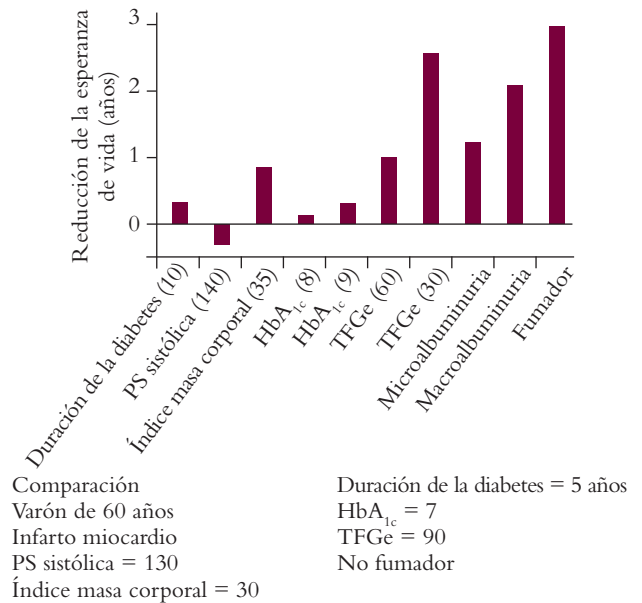
**Figura 6:** Tendencias en los ingresos por eventos cardiovasculares mayores en diabéticos y no diabéticos. Inglaterra (2004-2009)



umentando los procedimientos de intervención coronaria percutánea, no hay diferencias entre la población diabética y no diabética. No obstante, y como era esperable, los pacientes con diabetes presentan casi cuatro veces más probabilidades de ingresar por un evento cardiovascular mayor que los pacientes no diabéticos (figura 6).

El Dr. Kelly, basándose en los datos del Swedish National Diabetes Register, nos mostró una predicción de mortalidad en los pacientes diabéticos que han presentado una complicación mayor. Sus conclusiones son que la diabetes acarrea una pérdida de años de vida, en estos pacientes ya con complicaciones, de 10 a 15 años en los de 60-64 años y de 1 a 4 años en los de 80 a 84 años, e ilustró con algún ejemplo como cambia el pronóstico en dependencia del control de los FRCV, lo que enfatiza en su importancia. Algunos son clave, como el tabaquismo y la función renal. Otros son menos importantes, como la hemoglobina glucosilada, la tensión arterial sistólica o el índice de masa corporal. Y con otros factores no se ha encontrado una relación lineal (figura 7).

**Figura 7:** Predicción de mortalidad en diabéticos con una complicación mayor



**BIBLIOGRAFÍA**

- Sattar N, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Stanley A, Forrest E, et al. Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2004;53:2855-60.
- Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Davey Smith G, Lawlor D. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:741-50.
- The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-41.
- Ray K, Seshasai S, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
- Wannamethee S, Papacosta O, Lawlor A, Whincup P, Lowe G, Ebrahim S, et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. *Diabetologia* 2011;DOI:10.1007/s00125-011-2284-4.
- Ford E, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care* 2008;31:1898-904.