

RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Autor: Martín López de la Torre

Facultativo Especialista de Endocrinología y Nutrición

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Tfno/fax: 958203447

Email: mcasares01-revistas@yahoo.es

Dirección: Calle San Juan de Dios 52 – 2º D - 18001 – Granada

Abreviaturas:

ACVA= Accidente cerebro-vascular

ADA= American Diabetes Association

AGL= Acidos grasos libres

CC= Circunferencia de la cintura

CI= Cardiopatía Isquémica

DM= Diabetes mellitus

DM2= Diabetes mellitus tipo 2

EC= Enfermedad coronaria

ECV= Enfermedad cardiovascular

FRCV= Factor de riesgo cardiovascular

HTA= Hipertensión arterial

HTA= Hipertensión Arterial

IAM= Infarto agudo de miocardio

ICC= Insuficiencia cardiaca congestiva

PA= Presión arterial

PA= Presión arterial

RI= Resistencia insulínica

SCA= Síndrome coronario agudo

SM= Síndrome metabólico

Tg= Triglicéridos

SAOS= Síndrome de apnea obstructiva del sueño

SOP= Síndrome de ovarios poliquísticos

EHNA= Esteatosis hepática no alcohólica

1.- La importancia de la arteriosclerosis en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

La mayoría de los diabéticos tipo 2 fallecen por arteriosclerosis, siendo la enfermedad cardiovascular (ECV) la manifestación clínica más frecuente. Aunque los pacientes con diabetes tipo 1 también tienen mayor prevalencia de arteriosclerosis que la población general, en su mortalidad gana protagonismo la nefropatía.

La DM viene siendo considerada un “equivalente coronario” desde que el estudio East West Study (Haffner y cols, 1998) mostrara una incidencia igual en cuanto a eventos cardiovasculares (IAM, ACVA) y mortalidad cardiovascular en el seguimiento de pacientes no diabéticos que habían sufrido un infarto en relación a aquellos otros DM2 que no. Por esta razón sometemos a los diabéticos a criterios de prevención tan rigurosos como los pacientes que ya tienen arteriosclerosis demostrada por la aparición de eventos clínicos (Ascaso y cols, 2009, ADA 2010).

“La regla del dos” nos ayudará a recordar que la diabetes duplica el riesgo de IAM, duplica el riesgo de necrosis miocárdica, y duplica el riesgo de complicaciones (ICC, muerte súbita).

La repercusión que tiene la DM sobre la arteriosclerosis es mayor en la mujer que en el hombre, tal como ilustró el estudio Renfrew and Paisley Survey (Whiteley y cols, 2005). Como era de esperar la mortalidad cardiovascular era alta en ambos sexos (62.3% vs 60.7 muertes/1000 pacientes/año), pero en tanto para varones diabéticos sin EC era similar a los varones diabéticos que padecían EC (34,2 vs 30,2 muertes/1000 pacientes/año), en las mujeres diabéticas sin EC superaba a las no diabética con EC (29,8 vs 16.6 muertes/1000 pacientes/año).

La EC es la manifestación más importante de la macroangiopatía diabética, pero no la única. La DM asociada o no a otros factores de riesgo predispone a la arteriosclerosis también en otros lechos vasculares (enfermedad cerebrovascular y a enfermedad vascular periférica).

2.- Factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y factores de riesgo cardiometabólico

El estudio INTERHEART (Yusuf y cols, 2004) identificó los factores de riesgo modificables para sufrir un primer IAM en los pacientes que llegaron a 262 centros de 52 países. Los dos factores asociados con el mayor riesgo eran dislipemia (relación ApoB/ApoA-1 alta), DM y tabaquismo, que se asociaban a un aumento de riesgo respectivamente de 3,87 veces, 3,08 y 2,95. A continuación le seguía la HTA (RR 2,48). Estos factores han venido siendo considerados desde la segunda mitad del siglo pasado “factores de riesgo cardiovascular”.

El quinto factor encontrado en este estudio era la obesidad abdominal, asociada con un aumento de 2,22 veces el riesgo de IAM. Aunque no es considerada factor de riesgo clásico, hay una demostrada relación entre la obesidad de distribución central o abdominal y problemas como la resistencia a la insulina (dificultad de captación de glucosa mediada por insulina), la

HTA, la dislipemia, la DM2, y la enfermedad cardiovascular (ECV). La agrupación de varios de estos factores en un mismo individuo se llama “Síndrome metabólico” (SM).

Muchos estudios han buscado la razón de esta relación. La distribución de la grasa puede variar por factores genéticos, raciales y patológicos (Figura 1)

Se acepta que la obesidad abdominal es un factor iniciador importante de la resistencia insulínica (RI), mediante aumento de los ácidos grasos libres (AGL) en la circulación portal y periférica. Estos ácidos grasos libres llevan a un aumento de la gluconeogénesis hepática (formación de glucosa hepática), disminución de extracción de insulina por el hígado (que pasa al lecho general facilitando el hiperinsulinismo) e inhibición de la utilización de glucosa y síntesis de glucógeno en músculo esquelético.

Esta mala utilización de glucosa es la base de la RI, que obliga a una mayor síntesis pancreática de insulina y al hiperinsulinismo. Los AGL estimulan a corto plazo la secreción de insulina, pero a largo plazo acaban produciendo un daño de la célula beta pancreática productora de insulina.

La obesidad abdominal condiciona RI, ésta hiperinsulinismo, que al final hará fracasar la secreción de insulina por la célula beta, y conducirá a DM2.

La medición de la circunferencia de la cintura (CC) como herramienta de medición de la obesidad abdominal supera en los diabéticos los umbrales considerados “de riesgo” (102 cm para los varones y 88 cm para las mujeres). Este acúmulo de grasa abdominal constituye la llamada “obesidad androide”, que es una característica propia tanto de varones como de mujeres diabéticas. Pero no hay acuerdo en cuanto a los valores a tomar como referencia patológica de CC, lo que unido a la forma de considerar la asociación de los FRCV ha dado lugar a diferentes definiciones clínicas del SM, algunas de las cuales pasamos a describir (Tabla 1).

La NCEP consideró SM al paciente que reunía al menos 3 de las siguientes patologías: (1) Obesidad abdominal (CC mayor de 102 cm en varones o de 88 cm en mujeres); (2) Aumento de los niveles de Tg en sangre (mayor o igual a 150 mg/dl); (3) Niveles bajos de HDLc (menor de 40 mg/dl en el varón o de 50 mg/dl en mujer); (4) aumento de presión arterial (sistólica mayor o igual a 130 y diastólica mayor o igual a 85 mmHg); y (5) aumento de glucemia en ayunas (mayor o igual a 110 mg/dl).

La IDF en cambio incluye como imprescindible la obesidad abdominal (CC mayor o igual a 94 cm y a 80 cm respectivamente para varones y mujeres europeos, asociada a dos de los siguientes factores: (1) Aumento de Tg (mayor o igual a 150 mg/dL) o tratamiento específico para esta anomalía (2) bajos niveles de HDLc (menor de 40 mg/dL en varones y de 50 mg/dL en mujeres) o tratamiento específico para esta anomalía; (3) aumento de la PA (sistólica mayor o igual a 130 o diastólica mayor o igual a 85 mm Hg) o tratamiento específico para esta anomalía; y (4) aumento de glucemia en ayunas (mayor o igual a 100 mg/dL) o DM2 diagnosticada.

Aunque todavía se necesita conocer con estudios a largo plazo la utilidad y significado de unas y otras clasificaciones muchos estudios han demostrado con ambas un aumento del riesgo de mortalidad general y aumento del riesgo de desarrollar DM2 (en quienes todavía no la tienen).

Otra cuestión interesante analizando las definiciones de SM es la utilización de parámetros de dislipemia diferentes del colesterol. La razón es que la obesidad abdominal se asocia una “dislipemia aterogénica” conceptualmente distinta a la hipercolesterolemia clásicamente considerada (LDLc, popularmente “el colesterol malo”).

En la dislipemia aterogénica del SM el marcador más importante es la elevación de los niveles plasmáticos de triglicéridos (Tg), que de forma indirecta indican la presencia de una elevada cantidad de partículas LDL pequeñas y densas (especialmente aterogénicas), bajos niveles de colesterol ligado a partículas HDL (HDLc, popularmente “el colesterol bueno”) y un aumento de niveles lipídicos postprandiales. Estas alteraciones se asocian a procesos protrombóticos y proinflamatorios, especialmente importantes en el desarrollo de la arteriosclerosis.

Como el lector habrá comprobado el riesgo conferido por el SM no va ligado obligadamente con la presencia de DM2. En la encuesta americana NHANES III individuos a partir de 50 años mostraban mayor prevalencia de EC ajustada para edad si padecían SM con DM (19.2%) que si padecían SM sin DM (13.9%). En ambas situaciones superaban a individuos sin SM ni DM (8,7%). Curiosamente los pacientes con DM sin SM tenían la menor prevalencia (7,5%) lo que hace pensar que la predisposición a EC era conferida por la presencia de SM más que por la DM (Alexander CM y cols 2003).

En la valoración del riesgo cardiovascular del diabético hemos de considerar tanto los FRCV clásicos (hipercolesterolemia, tabaquismo, hipertensión) como otros más modernos derivados del concepto de SM.

La presencia de SM confiere al paciente tanto un riesgo para desarrollar arteriosclerosis como un riesgo para desarrollar DM2, por lo que el concepto “riesgo cardio-vascular” queda ampliado al de “riesgo cardio-metabólico”, que debería en realidad ser llamado “riesgo vasculo-metabólico” por cuanto afecta a todo el lecho arterial.

3.- Etiopatogenia de la arteriosclerosis en la DM2

La mayoría de las manifestaciones clínicas macrovasculares aparecen de forma aguda (IAM, ACVA, muerte súbita), pero tanto el desarrollo de la arteriosclerosis como la alteración del metabolismo hidrocarbonado se inician mucho antes del diagnóstico de diabetes y de la aparición de la clínica de deterioro vascular. Ese sería el momento de actuar preventivamente si queremos evitarlas.

Para establecer los criterios de diagnóstico de la DM se tiene en consideración arbitrariamente el momento evolutivo en que esta patología empieza a influir sobre el desarrollo de complicaciones microvasculares, sin tener en cuenta si ya existe riesgo de enfermedad macrovascular.

En el inicio del proceso que conduce a diabetes se se encontraba la Resistencia Insulínica (RI), un fenómeno en cuyo desarrollo pueden influir mecanismos genéticos, adquiridos, o mixtos entre los que destaca la obesidad. La resistencia a la acción de la insulina obliga inicialmente a una secreción compensadora inadecuadamente alta de insulina, el hiperinsulinismo. Al cabo del tiempo esta compensación llega a ser insuficiente, y se perturba la utilización de principios inmediatos. Es entonces cuando se eleva la glucemia, primero postprandrial y luego preprandrial, llegando al final a cumplir los criterios diagnósticos de DM.

En los diabéticos podemos detectar la RI, pero en realidad la venían sufriendo mucho tiempo antes. El deterioro del control glucémico a partir del diagnóstico de DM no se debe a la RI sino al progresivo deterioro de la secreción pancreática de la insulina..

Es bien conocida la relación de la RI no sólo con el desarrollo de DM2 sino también de dislipemia, HTA, disfunción endotelial, alteración de la trombolisis y procesos inflamatorios (figura 1). Por lo tanto el riesgo de desarrollar arteriosclerosis va ligado al de desarrollar DM2 mediando como vínculo la RI.

La primera alteración glucémica reconocible en el desarrollo de diabetes es el aumento de glucemia postprandrial. El grupo europeo DECODE analizaron 10 estudios prospectivos llegando a la conclusión de que la glucemia determinada 2 horas después de comer es un mejor predictor de muerte por cualquier causa y de enfermedad cardiovascular que la glucemia basal. Otros estudios sobre pacientes con intolerancia hidrocarbonada comprueban también una mayor mortalidad por ECV que en individuos con glucemia normal (DECODE, 2001).

En lo referente a la EC también llegamos tarde, porque un periodo más o menos prolongado de isquemia silente puede producir daño miocárdico poco aparente pero no por ello menos importante. Un ejemplo de esto es la fibrosis miocárdica que está detrás del desarrollo de disfunción ventricular o de arritmias, coincidentes o no con otras manifestaciones más llamativas de cardiopatía isquémica o CI (figura 2).

4.- El diagnóstico de la RI y de sus consecuencias

La figura 3 orienta las actuaciones diagnósticas a plantear ante la sospecha de RI (López de la Torre, 2006). Se impone una historia completa que incluya los antecedentes personales y familiares, y la determinación de los parámetros clínicos que permitan conocer si el paciente tiene RI y/o SM, con o sin DM2.

Para establecer un diagnóstico preciso de RI es necesario determinar la utilización de glucosa en situación de hiperinsulinemia inducida, lo que se denomina clamp hiperinsulinémico. Como no es una técnica disponible en la práctica clínica, se han propuesto diversos modelos matemáticos que la sustituyan entre los que destaca el índice HOMA (“homeostasis model assessment”), que se determina mediante la fórmula:

$$(\text{Glucocemia} \times \text{Insulinemia})/405$$

En población española se considera RI cuando el índice HOMA supera 3,5 en varones y 3,9 en mujeres. Como no siempre se tiene a mano la determinación de insulinemia, algunos criterios permiten el diagnóstico de SM sin ella (NCEP-ATPIII).

Los pacientes que ya padecen DM2 merecen una consideración aparte porque pueden presentar RI, pero también una secreción insuficiente de insulina, por lo que el índice HOMA no sería aplicable.

Siguiendo con el algoritmo de la figura 3, una vez confirmada la existencia de RI y si se está o no frente a un SM, se han de buscar causas secundarias de sus componentes. Probablemente sea el ejercicio práctico más complicado, pero es ciertamente rentable: investigar y tratar adecuadamente las causas solucionables de RI: HTA, dislipemia, alteración del metabolismo de los hidratos de carbono y obesidad. Encontrar y tratar adecuadamente un hipotiroidismo, por ejemplo, puede mejorar mucho a un paciente con dislipemia y ahorrar inútiles tratamientos hipolipemiantes.

A continuación se tiene que catalogar el tipo y el grado de obesidad, HTA, alteración hidrocarbonada y dislipemia, según las guías clínicas al uso.

El siguiente paso es buscar lesiones producidas en los órganos diana de la HTA, la dislipemia, la obesidad y la DM, mediante la determinación de creatinina y microalbuminuria (lesión renal), electrocardiograma (hipertrofia ventricular izquierda), ecografía carótida (placas de ateroma), fondo de ojo (retinopatía hipertensiva o diabética) e índice tobillo-brazo (arteriosclerosis), entre otros.

Asimismo, es necesario diagnosticar y tratar otras alteraciones asociadas al SM. Para ello, la orientación clínica es de gran ayuda. La presencia de roncopatía asociada a somnolencia diurna obliga a descartar el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS); las alteraciones menstruales asociadas a clínica de hiperandrogenismo, el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), etc. En otras ocasiones, las determinaciones analíticas básicas serán las que den la pista,

como la sospecha de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) ante una determinación patológica de transaminasas.

No podemos pasar por alto determinar si existe ya una arteriosclerosis (ecografía carotídea, índice de tobillo-brazo, electrocardiograma, etc.), en cuyo caso las actuaciones habrían de ser más rigurosas, por tratarse de una prevención secundaria.

Si no se descubre arteriosclerosis, conviene estimar el riesgo cardiovascular mediante uno de estos 2 métodos: sistema de Framingham o Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), de los que se han difundido esquemas de fácil aplicación en la consulta. El primero estima el riesgo de presentar un acontecimiento coronario “duro”, es decir, IAM y muerte coronaria, en un periodo de 10 años. Hay adaptaciones para la población española. La Escala SCORE se elaboró a partir de estudios en cohortes europeas, para estimar el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular también a 10 años (muerte coronaria, muerte súbita, cerebrovascular, por aneurisma aórtico y por insuficiencia cardíaca). Se ha propuesto de forma arbitraria considerar de alto riesgo al paciente que supere un riesgo absoluto de episodios coronarios por el sistema Framingham del 20% en 10 años o un riesgo de mortalidad vascular por el sistema SCORE del 5% o mayor en 10 años. Cuando llega el paciente al diagnóstico de DM2, y ante la consideración de “equivalente coronario” obvia la aplicación de estas tablas porque ya se le supone un riesgo cardiovascular elevado, máxime si asocia más de un FRCV ó microalbuminuria.

5.- El tratamiento de la RI y de sus consecuencias (Tabla 2, figura 4):

La prevención de la DM2 y ECV supone tratar tanto RI como los factores de riesgo cardio-metabólico desde sus inicios, y no dejar de hacerlo en toda la evolución del proceso.

Siguiendo el algoritmo terapéutico de la figura 4, hay que tratar las enfermedades y evitar los fármacos que causan la RI

Empecemos por tratar la obesidad, con los correspondientes cambios del estilo de vida (dieta hipocalórica y ejercicio físico). Aunque no sea incluida entre los FRCV clásicos la obesidad es la causa más frecuente de RI, se relaciona etiopatogénicamente con el desarrollo de DM2 y de otros FRCV sobre los que influye negativamente, y su presencia empeora la respuesta terapéutica.

El estudio DPP demostró que una intervención intensiva sobre los hábitos de vida con una pérdida de peso menor de 4 Kg. retrasa el desarrollo de aparición de diabetes hasta en un 58% en 3,2 años de seguimiento (Tuomilehto y cols, 2001), más que si usáramos fármacos como la metformina.

Se podría pensar que para obtener beneficio es necesario mucho tiempo y gran cantidad de pérdida de peso. En realidad la respuesta a una dieta hipocalórica en pacientes obesos con SM mejora rápidamente (48 horas) el contenido de Tg hepáticos, lo que se asocia con una

marcada mejoría de la sensibilidad hepática a la insulina. Todo ello mucho antes de objetivar una pérdida de peso sustancial. No nos debe extrañar por tanto la respuesta rápida del control glucémico de pacientes diabéticos al instaurar una dieta hipocalórica. Cuando los individuos mantienen la dieta en el tiempo y consiguen perder peso, sigue mejorando el contenido de la grasa hepática aunque no haya mayor beneficio en cuanto a sensibilidad a la insulina a dicho nivel, pero sí a nivel del músculo esquelético en que la respuesta requiere más tiempo.

Alcanzado el momento del diagnóstico de DM2 ¿qué ocurre con la obesidad?. Feldstein y cols analizaron los cambios de peso y su relación con el control de la PA durante 3 años en pacientes con DM2 entre 21 y 75 años. Pudieron definir varios grupos: Durante los primeros 18 meses el 16,2% de los pacientes mantenían un peso medio muy elevado y estable (peso inicial 129,4 Kg), el 59,9% un peso medio algo más bajo y estable (peso inicial 89 Kg), el 11,7% habían ganado peso (peso inicial 108 Kg., ganancia media +6,4%), y el 12,2% perdió peso (peso inicial 111 Kg, pérdida media - 9,8%). La pérdida de peso conseguida en este último grupo durante los primeros 18 meses se recuperó casi completamente a los 36 meses, lo que podría interpretarse como un fracaso. Analizando los datos, aquellos con peso mayor estable o que habían ganado peso tenían más probabilidades de tener HbA1C elevada a lo largo de la evolución que los que perdían peso, aunque luego lo recuperaran. Los de mayor peso y los que ganaron peso tenían más posibilidades de tener PA elevada. Por tanto es recomendable la pérdida de peso al principio de la diabetes porque predice mejores resultados de control glucémico y tensional (Felstein y cols, 2008). Se ejemplifica aquí la importancia de una actuación precoz para un beneficio más tardío (memoria metabólica).

Se encuentran en marcha estudios randomizados que valorarán el efecto sobre el riesgo cardiovascular y mortalidad de la pérdida de peso voluntaria del paciente diabético obeso. Los resultados al final del primer año de seguimiento del estudio LOOK-AHEAD son prometedores: Una pérdida del 8,6% de peso en el grupo de actuación intensiva nutricional supuso una mejor respuesta de los parámetros lipídicos (HDLc y Tg), tensionales y de albuminuria, con menos medicación antihipertensiva e hipolipemiente, que en el grupo estandar. También se consiguiendo descensos significativos de HbA1C (del 7,3% al 6,6%) con menos medicación antidiabética (Pi-Sunyer y cols, 2007).

El ejercicio físico mejora la sensibilidad a la insulina incluso sin pérdida de peso, siempre que se pueda mantener en el tiempo.

En casos concretos podemos asociar medicamentos con indicación específica para la obesidad, aunque la respuesta en cuanto al descenso del peso en pacientes con DM2 es menor que en aquellos sin esta enfermedad. El orlistat es un inhibidor de la lipasa pancreática, útil para ayudar a perder peso, mantener el peso perdido y a la vez mejorar el control glucémico y el perfil lipídico (Torgerson y cols, 2004). Consigue disminución de la progresión a DM2 y un descenso del valor de colesterol y LDLc más evidente de lo esperado por la pérdida de peso.

Los inhibidores de los receptores CB1 del sistema cannabinoide fueron herramientas prometedoras en este sentido ya que conseguían asociar a la pérdida de peso una reducción adicional del diámetro de la CC y mejoras del perfil lipídico mayores a las observadas por la pérdida de peso, derivadas de una mejora de la RI conseguidas por un aumento de la adiponectina. Las esperanzas puestas en ellos han sido frustradas por los efectos secundarios del rimonabant sobre la esfera emocional (depresión) que hicieron retirarlo del mercado. La sibutramina, un anorexígeno de acción central, también ha sido retirado más recientemente del mercado europeo, después de años de comercialización, por las dudas creadas en pacientes de elevado riesgo cardiovascular. Muy recientemente los análogos de las incretinas (exenatide y liraglutide) abren un camino prometedor para el tratamiento de la obesidad en pacientes diabéticos, por haber demostrado una pérdida de peso independiente de su acción estimuladora sobre la secreción de insulina.

Los medicamentos que mejoran la acción de la insulina (sensibilizadores de insulina) son hoy en día de gran ayuda. En este sentido todas las guías proponen la metformina como medicamento de primera línea, que debe indicarse desde el momento en que se diagnostica la DM2 (ADA 2010), pudiendo ser útil incluso en estadios más precoces previniendo la DM2. La metformina mejora la RI en el hígado, disminuye la salida de glucosa desde el mismo hacia el torrente sanguíneo, y es ligeramente anorexígeno. Es especialmente eficaz en pacientes obesos, siempre que no exista contraindicación (insuficiencia renal, enfermedades cardiovasculares, respiratorias y hepáticas graves). Se puede prolongar su utilización en cualquier momento evolutivo de la diabetes, ya que mejora la respuesta a todos los tipos de antidiabéticos orales y a la insulina, por su acción preferentemente sensibilizadora hepática.

Hay otros medicamentos sensibilizadores como las glitazonas, con acción preferente en otros tejidos (músculo y grasa), que pueden asociarse tanto a la metformina, como a sulfonilureas, e incluso a la insulina, siempre que sus efectos sobre retención hídrica sean considerados en relación a la situación cardiológica del paciente en cuestión. Las tiazolidendionas o glitazonas (rosiglitazona, pioglitazona) mejoran la sensibilidad muscular, hepática y del tejido graso a la acción de la insulina. Ensayos clínicos habían demostrado su capacidad de prevenir la DM2 y mejorar el riesgo cardiovascular en pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono, pero se han planteado algunas dudas sobre el riesgo cardiovascular en pacientes tratados con rosiglitazona. Más recientemente el estudio RECORD no mostró asociación con aumento de mortalidad, pero el número de eventos era bajo y podría no ser concluyente.

Los inhibidores de la alfa-glucosidasa intestinal mejoran también la RI en pacientes con DM2 mediante la mejora de la glucemia posprandial.

Es interesante la acción complementaria de las asociaciones de fármacos sensibilizadores de insulina. Tanto las biguanidas como las glitazonas y los inhibidores de la alfa-glucosidasa intestinal, se pueden asociar entre ellas y con otras medicaciones antidiabéticas.

El diagnóstico, evaluación y control de patologías asociadas a la RI ha de ser permanente.

El descenso de la PA no sólo impide la progresión (e incluso promueve la regresión) de la arteriosclerosis sino también de la microalbuminuria, que es un marcador de riesgo de enfermedad renal y de eventos cardiovasculares. Cualquier antihipertensivo es válido si consigue los objetivos (tabla 3), recomendándose en lo posible un fármaco bloqueador del sistema renina-angiotensina (IECA o ARA II) por sus probados beneficios en la excreción renal de proteínas y preservación de la función renal a largo plazo. Cuando los objetivos no son alcanzados se les suele asociar diuréticos (indapamida o bajas dosis de hidroclorotiazidas) y/o antagonistas del calcio (amlodipino) (Mancia y cols, 2009). Las asociaciones de otros fármacos son también posibles en hipertensiones resistentes o con mala tolerancia a alguno de éstos. Cualquiera que sean los fármacos elegidos, debe recomendarse la restricción de sodio y pérdida de peso, que podrían bastar en HTA límite (Tensión Arterial 130-139/80-89 mmHg).

El tratamiento intensivo de la dislipemia en la DM2 con estatinas es muy eficaz en reducir la mortalidad vascular (13%), episodios coronarios (22%) e ictus (21%) (metanálisis CTT, 2008). En los últimos años disponemos de herramientas muy potentes para conseguirlo. Los inhibidores de la síntesis hepática de colesterol estatinas siguen siendo los fármacos de elección, a los que se puede asociar el inhibidor intestinal de su absorción ezetimiba, o los menos potentes secuestradores de ácidos biliares (colestipol o resinolestiramina) cuando las estatinas no alcancen suficiente eficacia o en monoterapia cuando éstas no pueden utilizarse. En estos casos hay que también insistir en una dieta adecuada: Restringir grasas saturadas y colesterol (grasas de origen animal, aceite de coco, aceite de palma), así como grasas trans, aumentar la fibra soluble, ácido grasos omega-3, esteroides vegetales, y estimular la pérdida de peso (¡Cómo no!).

La ADA recomienda estatinas sin contar con los niveles lipídicos en todo paciente con ECV clínica, así como en aquellos con más de 40 años y uno o más FRCV (aunque no padezca ECV). Para el resto de diabéticos se añadirán estatinas si los niveles de LDLc se encuentran por encima de 100 mg/dl o si hay múltiples FRCV. Por tanto es raro el diabético que no tiene indicación de las mismas. Como norma general hay que mantener el LDLc menor de 100 mg/dl, pero en pacientes con ECV clínica es buena opción llegar a LDLc por debajo de 70 mg/dl. Si estos objetivos no se consiguieran, al menos deberíamos bajar el 30% al 40% desde la basal.

Los niveles de Tg y de HDLc son objetivos secundarios, aunque sean deseables niveles de Tg inferiores a 150 y de HDLc superiores a 40 mg/dl en mujeres y 50 mg/dl en varones. Para conseguirlos se debe mejorar el control glucémico de la diabetes, restringir en la dieta todo tipo de grasas y alcohol, aumentar el ejercicio físico y si todavía los niveles son muy patológicos se incluye en el tratamiento fibratos o niacina, para evitar la pancreatitis, cuyo riesgo es muy elevado a partir de niveles de Tg superiores a 1000 mg/dl. Al añadir estos fármacos hemos de

considerar el aumento del riesgo de hipertransaminasemia o alteraciones musculares, que son menores si el fibrato añadido es el fenofibrato. Aunque la mayoría de las guías no concretan mucho los objetivos a alcanzar para estos parámetros, la NCEP-ATP III (2001) indican para pacientes con Tg entre 200 y 500 mg/dl perseguir como objetivos primarios de tratamiento los niveles de no-HDLc en vez de LDLc. El colesterol no-HDLc se obtiene por la fórmula

$$\text{no-HDLc} = \text{colesterol total} - \text{HDLc}$$

Los niveles “objetivo” para no-HDLc serían el resultado de sumar 30 mg/dl a los LDLc, es decir para los diabéticos marcaríamos un objetivo de 130 mg/dl (opcional 100 mg/dl).

En el caso de pacientes con niveles de Tg superiores a 500 mg/dl el objetivo primario de tratamiento lipídico pasaría a ser el descenso de Tg, por lo que se iniciaría tratamiento con fibratos o niacina, y cuando se consiguieran bajar de esos niveles, buscar los objetivos LDLc o no-HDLc según los corresponda a los niveles alcanzados, asociando estatinas. La SED considera también el uso de fibratos o ácido nicotínico (asociado a laropiprant para disminuir la rubefacción) cuando los Tg superen los 200 mg/dl o el HDLc baje de 40 mg/dl, siendo imperativo si los Tg superan los 400 mg/dl, con las debidas precauciones sobre control de complicaciones hepáticas y musculares especialmente si se utilizan elevadas dosis de estatinas o si hay insuficiencia renal, y en pacientes ancianos (Ascaso y cols, 2009).

El uso de antiagregantes ha de ser valorado, por la situación protrombótica y proinflamatoria que acompaña a la DM2, derivada en gran parte del SM que generalmente le acompaña. El de elección es la aspirina a dosis bajas (100 a 125 mg/día) en diabéticos con aumentado riesgo cardiovascular, incluyendo los que tengan más de 40 años o con factores de riesgo adicionales (historia familiar de enfermedad cardiovascular, HTA, tabaquismo, dislipemia o albuminuria). Se usaría también como prevención secundaria en pacientes con historia de ECV. La doble antiagregación (acetilsalicílico con clopidogrel a dosis de 75 mg/día) se recomendaría en el año siguiente de un síndrome coronario agudo (ADA, 2010). Estas recomendaciones pueden cambiar en el futuro por cuanto hay estudios que demuestran una eficacia menor de lo esperado cuando se usan los antiagregantes en los pacientes diabéticos.

Se ha introducido en el mercado el antiagregante cilostazol (300 mg/día) que permite una mejoría de la tolerancia al ejercicio en pacientes con claudicación intermitente Aunque asociado a la aspirina no ha demostrado tendencia a mayor efectos adversos hemorrágicos, se ha recomendado que ésta no supere la dosis de 80 mg en combinación.

Hay que prohibir totalmente el tabaquismo.

Para evitar el desarrollo la ECV en los siguientes 10 años se necesita bajar a 45 pacientes la HbA1C en un 1%, a 17 pacientes la PA en 10/5 mmHg, y a 21 pacientes el colesterol en 39 mg/dl (Yudkin y cols, 2009), lo que viene a demostrar que en la práctica clínica los beneficios del control glucémico se han sobreestimado y los de otros FRCV se han infravalorado en los diabéticos, siendo más eficaz para reducir eventos una actuación sobre

lípidos y PA que sobre el control glucémico. Controlar la diabetes no es sólo controlar la glucemia.

Muy ilustrativo en este sentido son los resultados del estudio STENO 2, que eligió diabéticos tipo 2 con microalbuminuria (por lo que mostraban un aumentado riesgo cardiovascular). En ellos intensificó el tratamiento glucémico con modificaciones del estilo de vida, bloqueantes del sistema renina-angiotensina, aspirina, agentes hipolipemiantes, y un complejo vitamínico, comparándolos a un grupo equivalente de diabéticos con un tratamiento convencional. Ambos grupos fueron seguidos un promedio de 7,8 años. En dicho plazo de tiempo lograron demostrar una reducción del riesgo de ECV no fatal, aunque no demostraron diferencias significativas de mortalidad. Terminada la actuación terapéutica unificaron ambos grupos y los siguieron durante una media de 5.5 años. Los pacientes que inicialmente habían seguido terapia intensiva fueron mostrando con el tiempo cada vez menor riesgo de muerte por causa cardiovascular y de eventos cardiovasculares que llegaron a ser significativos (Gaede y cols, 2008). Este estudio no sólo demuestra la eficacia de una actuación intensiva multifactorial, sino también que el beneficio de esta actuación viene a manifestarse tardíamente (“memoria metabólica”), lo cual también se ha podido observar en otros estudios (UKPDS, Stratton y cols, 2000). Los objetivos de control glucémico propuestos fueron más difíciles de conseguir que los de otros FRCV, a pesar de lo cual el beneficio del tratamiento conjunto fue manifiesto. Los resultados conjuntos sobre PA y control glucémico del estudio ADVANCE muestran conclusiones similares. En este caso el tratamiento de la PA con perindopril e indapamida junto al tratamiento hipoglucemiante intensivo con gliclazida añadido a otros fármacos redujo un 33% el riesgo de progresión de nefropatía, un 24% la mortalidad cardiovascular, y un 18% la mortalidad total (Martinez Martín, 2009).

6.- ¿Hasta dónde llegar en el control glucémico de la diabetes?

Un tema a debate entre los endocrinólogos es saber hasta dónde llega el beneficio de un tratamiento intensivo de la glucemia en la prevención y en la evolución de la ECV, y cómo conseguirlo. Aunque hay un consenso en admitir los beneficios de alcanzar $HbA1C < 7\%$, se plantea dudas en intensificar más aún el tratamiento buscando un objetivo similar a pacientes sin diabetes, tal que $HbA1C < 6\%$.

Desde que en los años '70 el UGDP planteara los posibles perjuicios cardiovasculares cuando se mejoraba el control glucémico con sulfonilureas, se han venido alternando opiniones a favor del control glucémico farmacológico intensivo para la prevención cardiovascular (estudio UKPDS), con otras menos partidarias, pensando que incluso podía ser perjudicial (estudio ACCORD) hasta el extremo de dejar a algunos de los antidiabéticos durante un tiempo en cuarentena.

El tema no es baladí porque no se puede aceptar planteamientos terapéuticos que empeoren el riesgo cardiovascular. Pero la valoración de esta premisa es difícil en una enfermedad crónica, de pacientes muy heterogéneos, y sometidos a múltiples medicaciones para controlar una patología multifactorial como la arteriosclerosis. Por ejemplo los pacientes del estudio UKPDS eran más jóvenes (53 años) que los de otros estudios más recientes (en el VADT, ACCORD y ADVANCE superan los 60 años) y con una diabetes menos duradera (en el UKPDS los pacientes se estudiaron desde el inicio y en los demás la evolución era mayor de 8 años). Por tanto los diabéticos de los últimos estudios están más evolucionados y tienen mayor probabilidad de padecer arteriosclerosis u otras complicaciones que pueden influir sobre la mortalidad cardiovascular (como la polineuropatía). Es precisamente en estos últimos estudios donde el beneficio de un tratamiento glucémico muy intensivo frente a otro menos intensivo no logra una reducción de los acontecimientos cardiovasculares, e incluso somete al paciente a mayor riesgo de hipoglucemias. Hemos de recordar en este sentido que la DM2 es muy prevalente en ancianos, que son especialmente vulnerables a los riesgos derivados de la hipoglucemia, y para los que no tenemos ensayos controlados que demuestren un beneficio rentable con la intensificación del control glucémico.

El estudio ACCORD planteó incluso la duda de un perjuicio en la terapia intensiva. Estudió aproximadamente 10,000 diabéticos tipo 2 con enfermedad cardíaca o dos factores de riesgo cardiovascular. Se planteaba conocer si una estrategia intensiva con objetivo de $HbA1c < 6.0\%$ en individuos con especial riesgo cardiovascular reducía el riesgo de eventos cardiovasculares más que un objetivo $HbA1c$ de 7.0% a 7.9% . La media de $HbA1C$ alcanzada a lo largo del estudio fue en los grupos intensivo y estándar respectivamente 6.4% , vs 7.5% , lo que viene a demostrar que los objetivos de $HbA1C$ alcanzados son aproximadamente $0,5\%$ peores que los propuestos, incluso en las condiciones vigiladas de un ensayo. El estudio hubo de suspenderse por la aparición de 3 muertes/1000 participantes/año más en el grupo intensivo con

respecto al estándar, durante una media de seguimiento de 4 años, lo cual se interpretó como un fracaso de la intensificación. Estudiando los resultados de este estudio se encontró una relación de la mortalidad en el brazo intensivo en pacientes que entraron en el estudio con HbA1C $\geq 8,5\%$, tenían una historia referida de neuropatía y usaban aspirina, por lo que posiblemente cuando se den estas circunstancias deberíamos evitar una intensificación a ultranza del control glucémico de los pacientes (Calles y col, 2009).

Aunque estos resultados puedan dar lugar a muchas interpretaciones, ponen en cuestión los beneficios de “normalizar” la glucemia, al menos en algunos pacientes, y nos enseña que en diabéticos evolucionados hay una historia previa a considerar, un daño guardado en la “memoria metabólica”, que impide un beneficio en estadios más tardíos de la enfermedad.

Los metanálisis que incluyen los trabajos más importantes no han mostrado diferencias significativas de mortalidad global o cardiovascular entre control intensivo o estándar, aunque el riesgo de eventos coronarios es menor con el tratamiento intensivo (Ray y cols, 2009).

Al clínico no le queda más remedio que individualizar los tratamientos, considerando la edad del paciente, la presencia de otras comorbilidades, la duración de la diabetes, los riesgos derivados de la hipoglucemia, la capacidad de respuesta y asistencia al paciente en cuestión, su impacto sobre la calidad de vida, etc.

Asumamos un objetivo de HbA1C $< 7\%$ que parece apropiado para la mayoría de los pacientes con DM2, e individualicemos nuestro objetivo según los pacientes. Seamos más rigurosos en pacientes con diabetes de corta duración, con largas expectativas de vida y sin enfermedad cardiovascular significativa siempre que no haya hipoglucemias problemáticas. Al contrario, planteemos un control de HbA1C mayor, menos riguroso, a pacientes con historia de hipoglucemias severas, expectativas de vida limitadas, enfermedad microvascular avanzada o complicaciones macrovasculares y comorbilidades importantes, y aquellos con diabetes de larga duración en quienes el objetivo sea difícil de alcanzar (ADA, 2010). Cualquiera que sea el objetivo que nos propongamos, no nos relajemos en conseguirlo, ni dejamos de lado la actuación intensiva sobre otros FRCV, que siempre han de ser considerados, valorados y tratados.

7.- ¿Cuándo y como estudiar la cardiopatía silente?:

Uno de los problemas más frecuentes planteados en la práctica clínica habitual en pacientes diabéticos que no han tenido manifestaciones cardiovasculares es determinar el grado de alteración que sufre, para lo que hay que seleccionar los pacientes a quienes proponer estudio de cardiopatía silente. Para la ADA serían pacientes con síntomas cardíacos típicos o atípicos y/o ECG en reposo normal. Esta es una recomendación “de mínimos”, ya que se podrían ampliar en función de otras características clínicas y realizar un test de tolerancia al ejercicio a los diabéticos con clínica de disfunción eréctil, enfermedad vascular periférica, hipotensión

ortostática como manifestación de neuropatía autonómica cardíaca, anomalías del ECG y alta sospecha clínica de cardiopatía silente (Dweck y cols, 2009).

Al paciente con test de esfuerzo positivo se le plantearía una angiografía coronaria, y si ésta demuestra una enfermedad coronaria (EC) importante y susceptible de intervención, se procedería a la revascularización, que no haría falta si la EC no es pronósticamente importante. En cualquier caso la presencia de EC apoyaría la indicación del uso de betabloqueantes adrenérgicos como el atenolol.

En los casos en que el test de tolerancia al ejercicio sea dudoso se puede indicar un ecocardiograma de stress o una gammagrafía de perfusión miocárdica para decidir si indicar la angiografía coronaria (figura 5).

Recientemente se está evaluando la utilidad de la revascularización. En este sentido es ilustrativo el estudio de Scogniamiglio y cols que estudiaron a 1899 diabéticos tipo 2 asintomáticos de 60 años de edad media, unos con 2 FRCV asociados y otros con sólo uno. Con el fin de detectar anomalías de perfusión miocárdica les sometieron a ecocardiografía contrastada con diporidamol, y cuando aparecía un defecto de perfusión se les indica una angiografía coronaria selectiva para estudiar la anatomía de los vasos coronarios. No encontraron diferencias en cuanto a prevalencia de enfermedad significativa, ya que en torno al 60% de los pacientes en ambos grupos presentaban ecocardiografía anormal. No obstante aquellos que tenían más de un FRCV añadido tenían una afectación más difusa de los vasos que aquellos con un solo FRCV, de manera que el 41,6% de los pacientes con más de un factor de riesgo no tenían una anatomía que permitiera un procedimiento de revascularización percutánea o por injerto frente al 11% de los que tenían un solo FRCV. Por tanto la valoración angiográfica había sido más útil con vistas a decidir la intervención en la mayoría de pacientes con un solo factor de riesgo y ecocardiografía anormal.

Una vez más la constatación o no de una CI, y el planteamiento de si es susceptible o no de intervención angiográfica no debe descuidar un estricto control de los factores de riesgo, aunque su presencia aumenta la motivación del paciente y médico, y avala el uso de un betabloqueante adrenérgico.

Apoyando aún más la necesidad de una actuación médica intensiva dirigida a todos los FRCV, incluso en pacientes con clínica de ECV, el estudio COURAGE muestra que la intervención coronaria percutánea añadida a una terapia médica óptima no parece reducir la mortalidad, la aparición de IAM o de otros eventos cardiovasculares mayores en pacientes con EC estable (Boden y cols, 2007).

La arteriosclerosis por tanto es una complicación crónica de la DM2 muy grave, cuyo desarrollo aparece muy precozmente en su historia natural, aunque sus manifestaciones clínicas sean tardías. El beneficio de actuar sobre la obesidad, la RI y sus consecuencias empieza pronto y se mantienen en el tiempo, por lo que la actuación debe ser intensa, precoz y mantenida.

Cualquier planteamiento en este sentido ha de seguir una estrategia multifactorial, porque no parece que el tratamiento de alguno de los factores en concreto sea mejor que otro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diabetes, and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. *Diabetes* 2003; 52:1210–1214
2. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care* 2010; 33 (suppl 1): S11-S61. *Comentario: Las recomendaciones de clínica práctica que el lector puede encontrar anualmente en el suplemento de la publicación Diabetes Care de la ADA constituyen una guía de obligada lectura para todo el que trata diabetes. Resume de forma ordenada consensos de de grupos de expertos con grados de evidencia científica, y la postura oficial de dicha Sociedad ante los hitos más importantes en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes.*
3. Ascaso JF, Aguillo E, Calvo F y cols. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes 2009 *Av Diabetol* 2009; 25: 449-454.
4. Boden WE, O'Rourke RA, Teo, KK., Hartigan PM., Maron DJ, Kostuk WJ, y cols for the COURAGE Trial Research Group. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*; 2007 356: 1503-1516
5. Calles-Escandón J, Lovato LC, Simons-Morton DG, Kendall DM, Pop-Busui R, Cohen RM, Bonds DE, Fonseca V, Ismail-Beigi F, Banerji MA, Faylor A, Hamilton B. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: The ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2010; Epub ahead of print
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18.686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117-25.
7. 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(3): 397-405.
8. Dweck M, Campbell IW, Millar D, Francis CM. Clinical aspects of silent myocardial ischemia: with particular reference to diabetes mellitus. *Br J Diab Vasc Dis* 2009; 9: 110-116
9. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*. 2001; 285:

- 2486-2497. *Comentario: El Adult Treatment Panel III (ATP III) del National Cholesterol Education Program estableció en 2001 unas guías de manejo de patologías lipídicas que rápidamente se difundieron y fueron aceptadas en todo el mundo. Grundy y cols en 2004 las actualizaron con el fin de incluir estudios más recientes, haciendo de ellas una herramienta actualizada de aplicación en la clínica diaria (Grundy y cols, Circulation. 2004;110:227-239).*
10. Feldstein A, Nichols G, Smith DH, Stevens VJ, Bachman K, Rosales AG, Perrin N. Weight Change in Diabetes and Glycemic and Blood Pressure Control. *Diabetes Care* 2008; 31:1960-1965
 11. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H, Pedersen Oluf. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-591
 12. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso 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: 229-34.
 13. International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide definition of the Metabolic Syndrome. 2006. Disponible en: http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf.
 14. López de la Torre M. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la resistencia a la insulina. *Endocrinol Nutr.* 2006; 53(Supl 2):56-60
 15. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hipertensión* 2009; 27 (11): 2121-2158. *Comentario: Las guías que en el año 2007 hiciera la European Society of Hypertension (ESH) y la European Society of Cardiology (ESC) han sido un referente en el diagnóstico y tratamiento de dicha patología desde entonces. En el año 2009 fueron revisadas para incluir algunos grandes estudios randomizados de terapia antihipertensiva, que han venido a reforzar las recomendaciones del año 2007 y han abierto nuevos caminos que harán en el futuro reconsiderar algunas de las recomendaciones que serán añadidas a las próximas guías*
 16. Martínez Martín FJ. Actualización sobre el estudio ADVANCE: implicaciones para la práctica clínica. *Av Diabetol* 2009; 25: 503-505.
 17. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM, Curtis JM, Espeland MA, Foreyt JP, Graves K, Haffner SM, Harrison B, Hill JO, Horton ES, Jakicic J, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn S, Kelley DE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montgomery B, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Redmon JB, Reeves RS, Ryan DH, Safford M, Van Dorsten B, Wadden TA, Wagenknecht L, Wesche-Thobaben J, Wing RR, Yanovski SZ. Reduction in weight and

- cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007; 30: 1374–1383.
18. Ray K, Seshasai S, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Saltar N. 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 (9677): 1765-1772. *Comentario: Las dudas generadas por la búsqueda de un control intensivo de la glucosa han sido estudiadas recientemente mediante varios metanálisis, uno de los cuales es el de Ray y col, que recoge cinco grandes estudios randomizados (UKPDS, ADVANCE, ACCORD, VADT, y PROactive), con un total de 33.040 participantes, llegando a la conclusión de que el tratamiento intensivo glucémico comparado con el estándar, reduce significativamente eventos coronarios, sin un aumento del riesgo de muerte. Advierte no obstante que la forma, velocidad y extensión en que bajemos la HbA1C puede ser diferente en diferentes poblaciones.*
 19. Scognamiglio R, Negut Ch, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of Coronary Artery Disease in Asymptomatic Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:65–71.
 20. Stratton MI Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405-12. *Comentario: El United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) es hasta ahora el estudio más importante realizado en el seguimiento de complicaciones diabéticas. Se trataba de un estudio randomizado, prospectivo, multicéntrico que estudió a 5,102 pacientes con diabetes de tipo 2 recién diagnosticada en 23 centros del Reino Unido entre 1977 y 1991. Los pacientes fueron seguidos durante una media de 10 años, y los resultados del estudio se plasmaron en una serie de publicaciones que vinieron a demostrar que el control intensivo de glucosa se asociaba con un riesgo significativamente reducido de complicaciones microvasculares, y una reducción no significativa del 16% en el riesgo relativo de IAM. En pacientes con un peso mayor de 120% del ideal y que recibieron metformina encontraron reducciones significativas del riesgo de infarto de miocardio como de muerte por cualquier causa. No se observó evidencia de un dintel glucémico para ninguna de las complicaciones microvasculares por encima de los niveles normales de glucosa (es decir, HbA1c >6.2%).*
 21. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, and Sjöström L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27:155-161

22. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343–1350.
23. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1588-93.
24. Yudkin J, Richter B. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes. *Lancet* 2009; 374 (9689): 522.
25. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.

Figura 1.- Consecuencias etio-patogénicas de la resistencia insulínica

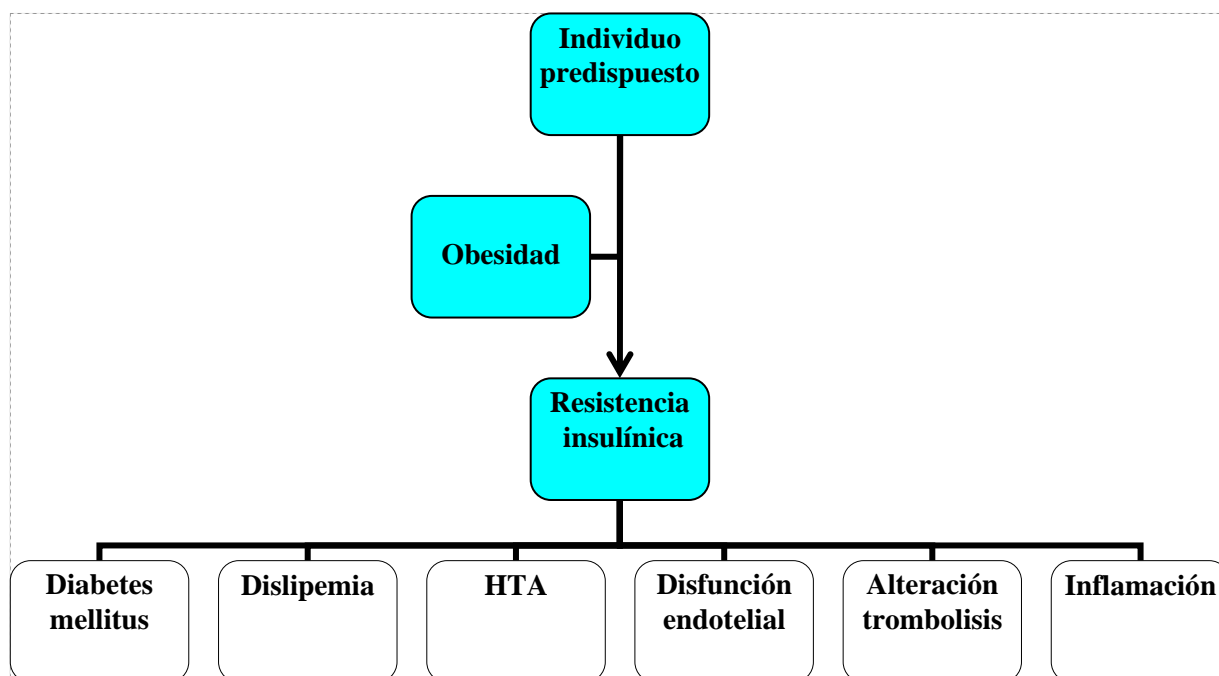


Figura 2.- Complicaciones arterioscleróticas de la diabetes mellitus

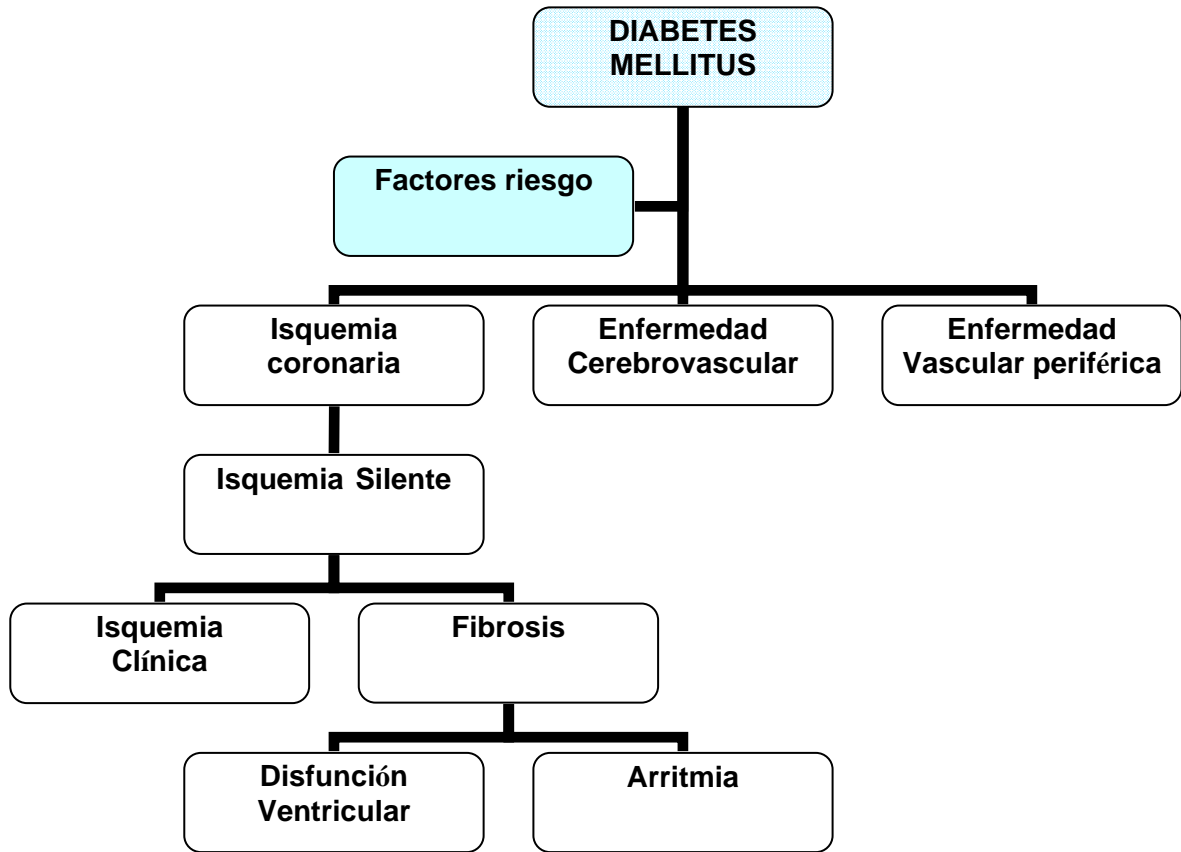


Figura 3.- Algoritmo diagnóstico de la Resistencia Insulínica

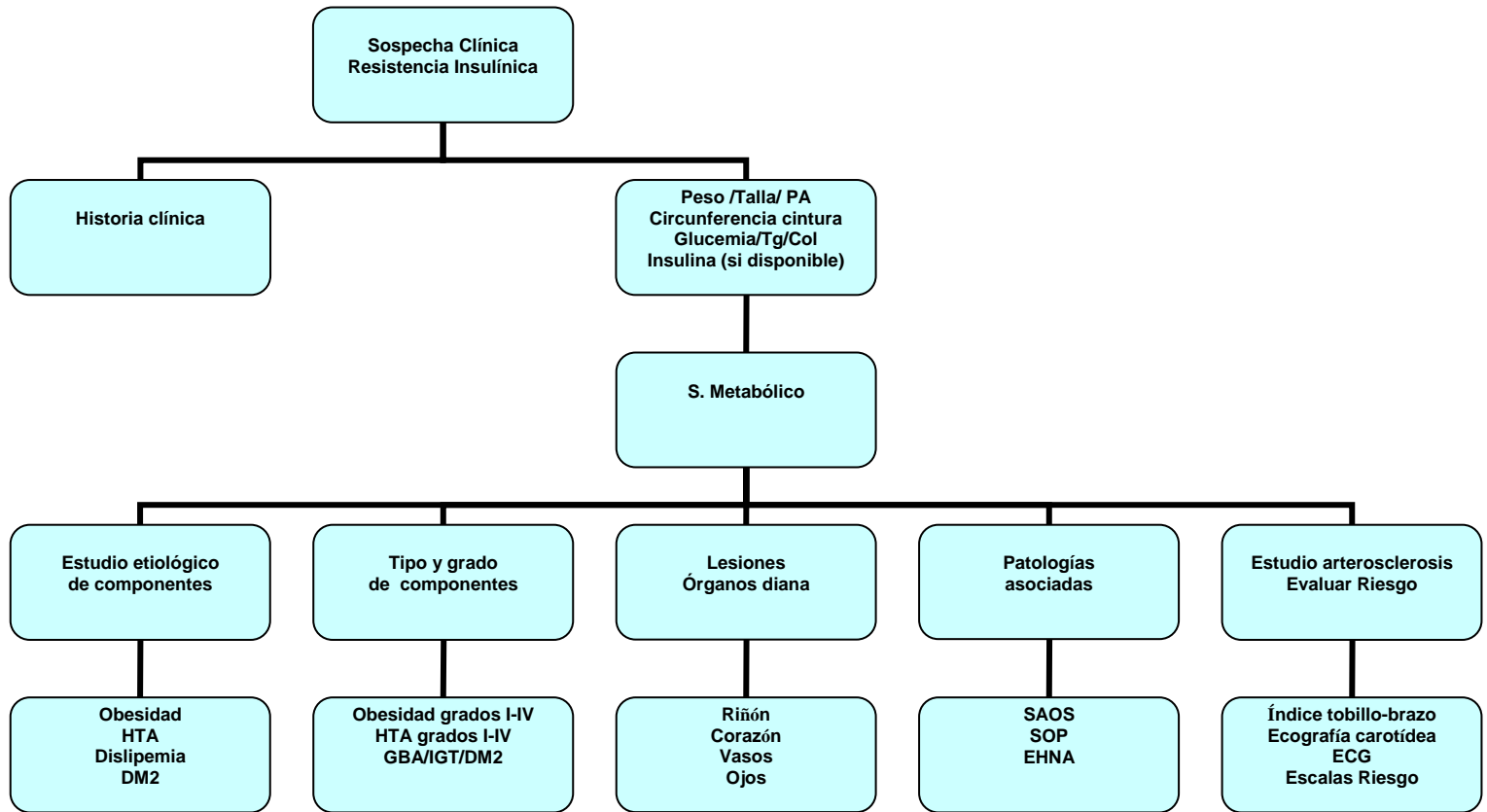


Figura 4.- Algoritmo terapéutico de Resistencia Insulínica

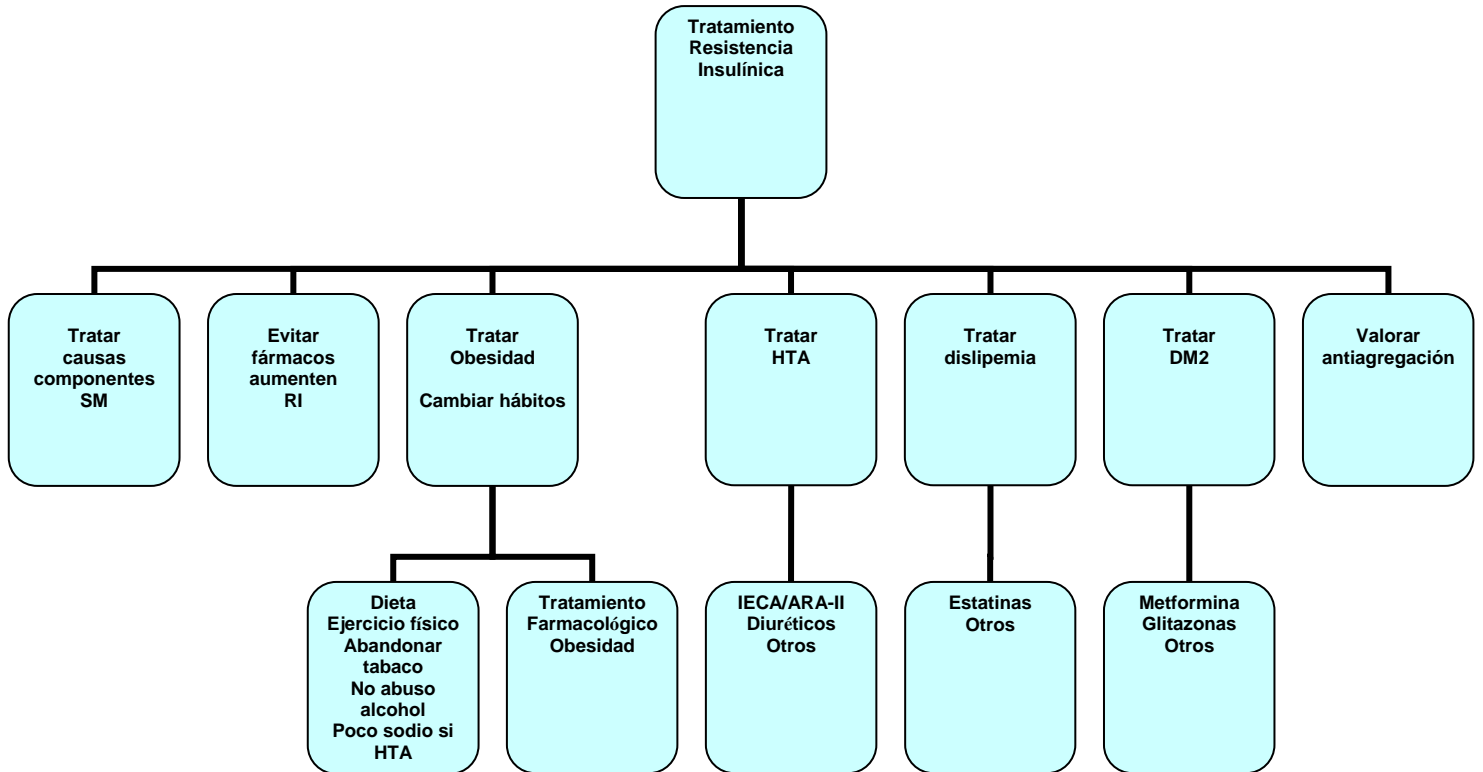


Figura 5.- Esquema diagnóstico de la cardiopatía silenciosa

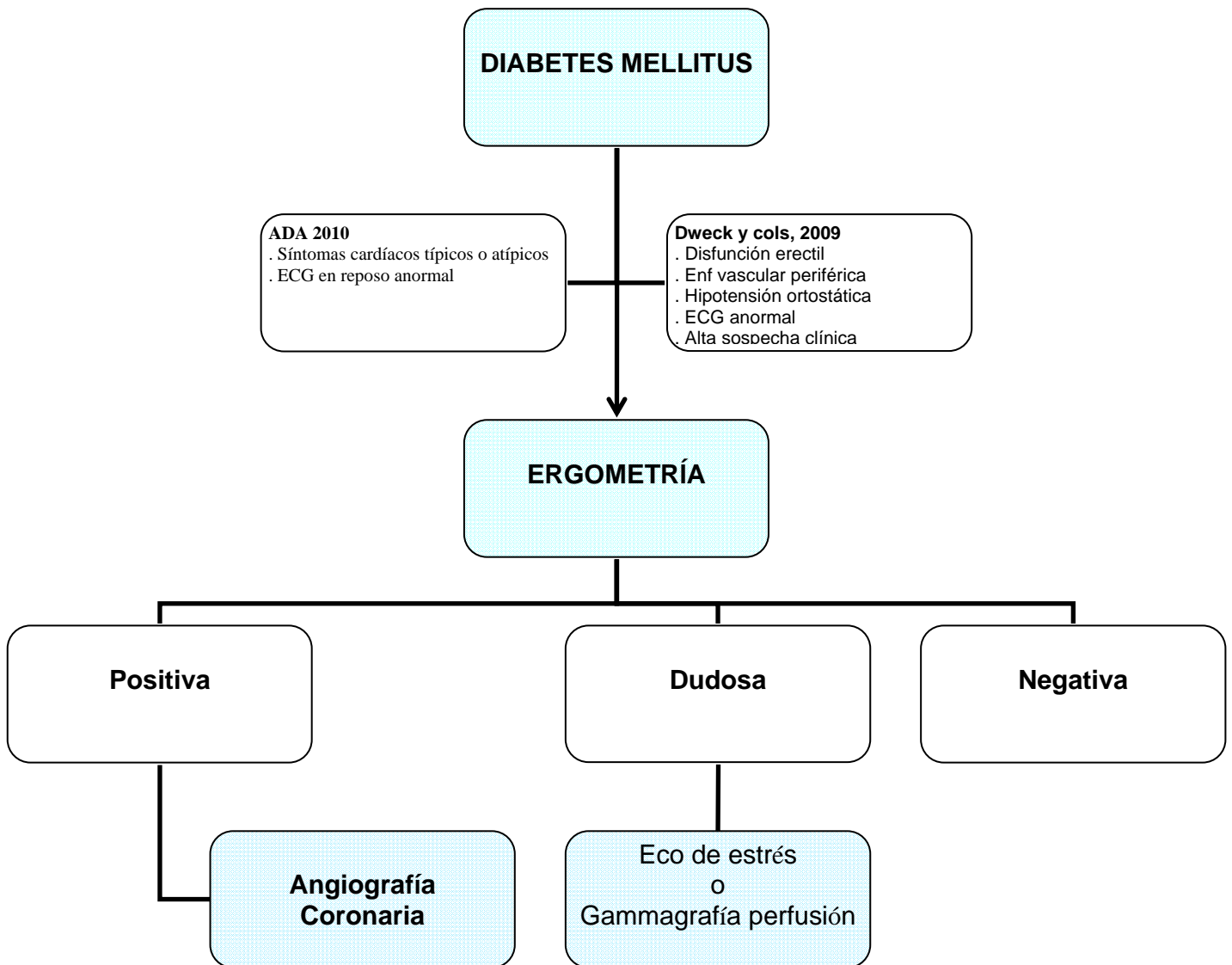


Tabla 1.- Definición de Síndrome Metabólico

NCEP	IDF
>2 alteraciones	Obesidad abdominal (CC \geq 94cm varón; \geq 80cm mujer) Asociada a dos alteraciones
(1)Obesidad abdominal (>102 cm varón; >88 cm mujer)	(1)Tg \geq 150 mg/dL o tratamiento específico
(2)Tg \geq 150 mg/dl	(2) HDLc< 40 mg/dL varón; <50 mg/dL mujer o tratamiento específico
(3) HDLc< 40 mg/dL varón; <50 mg/dL mujer	(3) PAS \geq 130 o PAD \geq 85 mm Hg o tratamiento específico para esta anomalía; y
(4) PAS \geq 130 o PAD \geq 85 mm Hg	(4) Glucemia ayunas \geq 100 mg/dl o DM2
(5) Glucemia ayunas \geq 110 mg/dl	

Tabla 2.- Tratamiento de la resistencia a la insulina

1. Tratar la obesidad
2. Cambios estilo de vida (dieta y ejercicio)
3. Insulino-sensibilizadores
4. Tratamiento consecuencias insulín-resistencia
 - Antidiabéticos
 - Antihipertensivos
 - Hipolipemiantes
 - Antiagregantes
5. Si coronariopatía (ergometría positiva):
 - Betabloqueo adrenérgico
 - Revascularización si es significativa

Tabla 3.- Recomendaciones para el control en la diabetes mellitus en adultos no gestantes
(ADA, 2010)

HbA1C	<7.0%
Glucemia preprandial capilar	70-130 mg/dl
Glucemia preprandial capilar	<180 mg/dl
Presión arterial	<130/80 mmHg
LDLc	<100 mg/dl (opcional <70 si ECV)

Tabla 4.- Consejos sobre fármacos de primera elección de la DM2 (ADA 2010)

PACIENTE	FÁRMACOS
ECV	ECA, AAS, Estatinas (Si IAM betabloqueo adrenérgico)
>40 años con FRCV	Estatinas
Varones >50 años con FRCV Mujeres >60 años con FRCV	AAS (con clopidogrel un año tras SCA)
LDL>100	Estatinas
HTA	IECA/ARAII +/- Diuréticos
Todos	Antidiabéticos (inicio con Metformina)