

GUÍAS DE ACTUACIÓN SOBRE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ENFERMOS DIABÉTICOS

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HIPERTENSIÓN
LIGA ESPAÑOLA PARA LA LUCHA CONTRA LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA

Esta guía se ha realizado por iniciativa del
GRUPO DE TRATAMIENTO INTEGRAL DE PACIENTES DE ALTO RIESGO de la SEH-LELHA

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

1. INTRODUCCIÓN.
2. EPIDEMIOLOGÍA. RIESGO CARDIOVASCULAR Y DIABETES MELLITUS.
3. PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS.
4. MEDIDAS HIGIENICÓ DIETÉTICAS.
5. CONTROL DE LA GLUCEMIA.
6. HIPERTENSIÓN ARTERIAL.
7. DISLIPEMIA.
8. USO DE ANTIAGREGANTES.
9. NEFROPATÍA DIABÉTICA.
10. ENFERMEDAD CORONARIA EN DIABETICOS.

PARTICIPANTES

COORDINADORES:

Nicolás Roberto Robles, Javier Nieto

ASESORES:

Javier Acha, Javier Ampudia, Vivencio Barrios, Vicente Bertomeu, Carlos Calvo, Antonio Coca, Pedro Conthe,

Isabel Egocheaga, Carlos Escobar, Antonio Espino, Pablo Gómez Fernández, José Luis Gorriz, José Manuel Lopez Chozas,

Luis Miguel Luengo, Alberto Martínez Castelao, José Mostaza, Vicente Pallares, José Polo, Josep Redón,

José Luis Rodicio, Carlos Sanchís, Javier Sobrino

PRESENTACIÓN

El motivo principal de esta Guía es crear un documento de consenso amplio sobre la prevención, la atención y el tratamiento del riesgo cardiovascular en el paciente diabético aplicado a las situaciones propias de España. Se han realizado, sin duda, aproximaciones anteriores a este problema por parte de otras sociedades científicas, pero en esta ocasión se ha pretendido hacer una revisión de todos los aspectos del tratamiento del enfermo diabético no solamente en cuanto a la trascendencia individual de cada parte del problema y su tratamiento, sino en cuanto al riesgo que representa desde el punto de vista cardiovascular.

Esto parece casi una obviedad cuando nos referimos a la hipertensión arterial o la dislipemia pero se separa de guías previas, por ejemplo, en cuanto que intenta abarcar las repercusiones del control de glucemia sobre el riesgo cardiovascular del individuo diabético incluyendo específicamente las novedades que se han producido en este campo y, ¿cómo no?, las controversias existentes en el uso de hipoglucemiantes orales desde el punto de vista cardiovascular.

Sin llegar a una extensión excesiva se ha intentado que todos los datos necesarios estuvieran integrados en cada uno de los capítulos buscando no solo orientar al lector sino también permitirle reflexionar sobre cada tema poniendo en sus manos los conocimientos adecuados.

Esta Guía fue ideada por el Grupo de Tratamiento Integral de Pacientes de Alto Riesgo, dentro de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) como sociedad multidisciplinar en la que conviven todas las especialidades que participan en el cuidado de estos enfermos y en base a tratarse de un campo, como es el riesgo cardiovascular, que es el motivo de existencia de la SEH-LELHA. Agradecemos a la Sociedad Española de Nefrología que haya refrendado con su prestigio científico este documento.

INTRODUCCIÓN

La relación entre diabetes mellitus y la existencia de un riesgo incrementado de padecer complicaciones cardiovasculares es conocida de antiguo. Ya Gregorio Marañón, en 1922, señalaba la relación entre hipertensión arterial y diabetes, al mismo tiempo que señalaba un aumento progresivo de su incidencia y prevalencia¹. Coincidió casi en el tiempo con el descubrimiento de la insulina por Banting².

Esta idea, que los pacientes diabéticos eran proclives a los problemas cardiovasculares, procedente de la práctica clínica, no se confirmó hasta 1980 cuando Robertson y Strong en muestras de autopsia comprobaron que las aortas y coronarias de los pacientes diabéticos mostraban mayor número de placas arterioscleróticas que los pacientes sin diabetes y sin diferencias en función del sexo, la raza, la edad o la localización geográfica³.

Como en tantas otras cosas, fue el estudio Framingham el que aportó la perspectiva epidemiológica al respecto. Tras dieciséis años de seguimiento se comprobaba que los diabéticos desarrollaban más enfermedad cerebrovascular, coronariopatía isquémica y arteriopatía periférica que los controles sin diabetes ajustados por edad y sexo⁴. La mortalidad era tres veces mayor en los pacientes con diabetes mellitus que en aquellos que no la padecían y alcanzaba cuatro veces en las mujeres, relacionándose con el uso de insulina. No menos importante, la asociación de factores de riesgo que suele ocurrir en el enfermo diabético –como hipertensión arterial, colesterol total elevado o colesterol HDL disminuido– no explicaban el peor pronóstico que implicaba la diabetes. Otro hallazgo del estudio Framingham fue que los diabéticos entre 45 y 74 años tenían más del doble de la frecuencia esperada de insuficiencia cardíaca congestiva, llegando de nuevo en las mujeres a superar cinco veces el riesgo⁵.

Stout en 1980 indicaba al revisar estos problemas: ... la diabetes no es una condición de gran prevalencia y, por tanto, en el espectro completo de la arteriosclerosis, la diabetes representa un riesgo bajo⁶. No podemos decir lo mismo hoy día con el crecimiento exponencial y epidémico que ha mostrado la diabetes mellitus en los países desarrollados y en aquellos en vías de desarrollo (ver el capítulo de Epidemiología). De aquí la conveniencia de elaborar este documento elaborado con la visión de marcar la importancia del tratamiento de la hiperglucemia y de cada una de las complicaciones del diabético en función de la prevención del incremento del riesgo cardiovascular que pueden llevar asociado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marañón G., "Hipertensión y diabetes", Archivos de Cardiología y Hematología, 1922, 4: 125-131.
2. Nutrition classics. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, Vol. VII, 1922: The internal secretion of the pancreas. By F. G. Banting, and C. H. Best. Nutr Rev. 1987;45:55-7.
3. Robertson WB, Strong JP. Atherosclerosis in persons with hypertension and diabetes mellitus. Lab Invest 1980; 18:538-551.
4. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham Population. Sixteen year follow-up study Diabetes 1974; 23:105-111.
5. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. Am J Cardiol 1974;34:29-34.
6. Stout RW. Blood glucose and atherosclerosis. Arteriosclerosis. 1981; 1: 227-234.

EPIDEMIOLOGÍA: RIESGO CARDIOVASCULAR Y DIABETES MELLITUS

LA MAGNITUD DEL PROBLEMA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1995 estimaba que la prevalencia de la diabetes en todo el mundo era de 135 millones y calculaba que serían 299 millones para el 2025¹. Cálculos más recientes de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) publicados en 2006², prevén que la prevalencia de diabetes en todo el mundo aumente de 246 millones en 2007 a 380 millones en 2025. Debido a ello y con el consiguiente aumento de gasto en recursos sanitarios, como sociales, tanto en países desarrollados como no desarrollados, la Asamblea General de las Naciones Unidas del 21 de diciembre de 2006, aprobó una resolución unánime en la que declaraba la diabetes como un problema de salud pública internacional.

La diabetes es una de las principales causas de ceguera, amputaciones y enfermedad renal terminal. Además, la diabetes conlleva un riesgo de Enfermedad Cardiovascular (ECV) muy elevado. Se estima que las personas con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) tienen de dos a cuatro veces más riesgo de ECV que la población general, y de un 50-80% de ellos muere por alguna ECV³. Los gastos anuales directos de la atención sanitaria a la diabetes en todo el mundo se calculan en 153 billones de dólares anuales, y si las predicciones sobre la prevalencia se cumplen, estarán entre 213 y 396 billones en 2025, lo que supone un 7-13% del total del presupuesto sanitario mundial⁴.

Un aspecto fundamental para planear estrategias futuras de intervención es conocer su prevalencia, sus factores etiopatogénicos, así como los factores de riesgo asociados, que analizaremos en este capítulo.

PREVALENCIA DE DM2 EN ESPAÑA

En los últimos años se han publicado en España numerosos estudios epidemiológicos que nos permiten disponer de datos fiables sobre la epidemiología de la diabetes en nuestro país⁵. Las prevalencias observadas en los distintos estudios no siempre son comparables, debido al haber sido realizados en diferentes periodos, los grupos de edad incluidos y el tipo de muestra sanguínea analizada. Además, los criterios diagnósticos han cambiado en varias ocasiones. Los estudios realizados con anterioridad a 1997 usaban el criterio vigente (OMS-1985) y a partir de 1997 se fijó el umbral de glucemia basal en 126 mg/dl, denominando «criterio ADA-1997» (American Diabetes Association). En la tabla 1 se reflejan los resultados obtenidos por los diferentes estudios en España.

Del análisis de los estudios, observamos que la prevalencia de DM2 calculada en España entre el 6 y 10%, no era correcta, pues en los estudios más recientes estiman que la prevalencia actual de DM2 en España está entre un 10 y un 15%. Siendo importante comentar que en todos los estudios, incluidos los trabajos más recientes, no se detecta una disminución de diabetes ignorada, con mayor porcentaje en los grupos de edad más joven.

INCIDENCIA DE DIABETES TIPO 2

Son muy escasos los trabajos enfocados al estudio de la incidencia de DM2, a pesar de su utilidad para establecer la historia natural de la enfermedad y la planificación de intervenciones en la población. En nuestro medio, sólo disponemos de los datos del estudio poblacional realizado con sobrecarga oral de glucosa en Lejona (Vizcaya)⁷, mediante dos cortes transversales en 1985 y 1995. En los 584 pacientes libres de diabetes en el corte basal se constató una incidencia acumulada anual de 82 por 10.000 en población mayor de 30 años. En conjunto, la incidencia anual de DM2 en estudios europeos publicados varía entre 1,2 y 4,1 casos/ 1.000 personas^{22,23}.

PREVALENCIA E INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 1

Los resultados de la Encuesta Nacional de Salud de 1987 elaborada por el Ministerio de Sanidad y Consumo evidencian una prevalencia de diabetes declarada en personas de 1 a 15 años del 0,3% (del 0,5% de 1 a 4 años; del 0,2% de 5 a 14 años; del 0,3% en varones, y del 0,2% en mujeres)²⁴. La incidencia observada por Goday et al²⁵ para el grupo de 0-14 años fue de 11,3/100.000 habitantes/año (IC del 95%, 10,3-12,4%), siendo para el grupo de 15-29 años de 9,9/100.000 habitantes/año (IC del 95%, 9,8-10,8%). La incidencia es mínima entre 0 y 5 años, y máxima a los 13-14 años. En el grupo de 0 a 14 años no existen diferencias en la incidencia por sexos, mientras que entre 15 y 30 años se observa un claro predominio de varones.

DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La prevalencia de la ECV en España es de las más bajas de los países occidentales a pesar de la alta prevalencia de factores de riesgo²⁶. Los individuos con DM tipo 2 presentan una prevalencia más elevada de los factores de riesgo tradicionales que les sitúan en la categoría de riesgo más elevada para la ECV y en especial para la cardiopatía isquémica, en la "equivalencia de riesgo coronario"²⁷. Por lo que respecta a la estimación del riesgo cardiovascular, varios autores españoles²⁸ han examinado el riesgo de episodios coronarios con el empleo de las distintas formulas o tablas de cálculo disponibles. Utilizando la formula de Framingham-REGICOR²⁹, la probabilidad de episodios coronarios a 10 años fue del 5,6 al 15% en los varones, y del 6 al 10% en las mujeres. Calculando el riesgo específico para la diabetes utilizado en el estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)³⁰, observaron que en los varones había un riesgo de ECV a 10 años del 19 al 38%, mientras que el riesgo oscilaba del 11 al 28% en las mujeres.

MORTALIDAD E IMPACTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.

En nuestro país se calcula que la ECV es la causa de muerte en el 50% de los individuos con DM2, aunque otros estudios indican que este porcentaje puede ser mayor de hasta un 75-80%^{31,32}. En 2005, la ECV fue la primera causa de muerte, y supuso en España un 32,8% del total de fallecimientos³³. La diabetes era globalmente la séptima causa de muerte, y ocupaba el lugar 8º-9º en los varones y el puesto 5º-6º en las mujeres³³. Estas estimaciones son muy similares a las de los Estados Unidos, donde la diabetes fue la sexta causa de muerte³⁴.

Según el Instituto Nacional de Estadística de España (INE), la cardiopatía isquémica fue la causa de 90,98 muertes y la enfermedad cerebrovascular de 80,23 muertes por 100.000 habitantes/año, en comparación con una tasa de mortalidad específica para la diabetes de 23,3 muertes por 100.000 habitantes/año (2005)³³. En consonancia con las estimaciones de la prevalencia de la DM, la mortalidad relacionada con la diabetes mostró un gradiente de aumento Norte-Sur³⁵.

Aunque la mortalidad por ECV ha venido disminuyendo en los varones diabéticos durante las tres últimas décadas, en las mujeres está aumentando³⁶. En España, los datos existentes sugieren un patrón similar. Sin embargo, aunque la prevalencia de la diabetes es ligeramente superior en los varones, las mujeres tienden a tener un peor control de los factores de riesgo en comparación con los varones³⁷. Estos resultados son comparables a los descritos en otros países.(Tabla 2).

RIESGO CARDIOVASCULAR

Los sujetos con diabetes tienen un riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular 2 a 4 veces superior al observado en la población general de similar edad y sexo, riesgo que se mantiene después de ajustar para otros factores clásicos de riesgo cardiovascular. En el caso de la DM tipo 1, este riesgo supera en 10 veces el de la población general. Las complicaciones cardiovasculares atribuibles a la arteriosclerosis son responsables del 70-80% de todas las causas de muerte en los sujetos con diabetes y representan más del 75% del total de hospitalizaciones por complicaciones diabéticas. Las características de las lesiones arteriosclerosas en los sujetos diabéticos son: desarrollo más rápido y precoz, afectación más generalizada y grave, mayor frecuencia de placas inestables, incidencia similar en ambos sexos y mayor presencia de isquemia-necrosis silente o con menor expresividad clínica. Las principales manifestaciones clínicas de la aterosclerosis son la cardiopatía isquémica, los accidentes vasculares cerebrales, la arteriosclerosis ocliterante de las extremidades inferiores, la afectación de las arterias renales y la aórtica⁴³.

El riesgo de enfermedad cardiovascular y la mortalidad cardiovascular y global también está aumentado en los pacientes con síndrome metabólico y en situación de prediabetes, oscilando este riesgo entre 1,5 y 2 veces superior a la población general.

Las evidencias clínicas actuales y las recomendaciones de consenso apoyan que la diabetes, en general, debe ser considerada una situación de alto riesgo cardiovascular, mayor en la DM 2 con otros factores de riesgo cardiovascular y en la mayoría de los diabéticos tras 10 años del diagnóstico.

La diabetes debe considerarse de muy alto riesgo cardiovascular en las siguientes situaciones: enfermedad cardiovascular clínica o subclínica, resistencia a la insulina y síndrome metabólico con 4 o 5 componentes, presencia de múltiples factores de riesgo como dislipemia, hipertensión arterial y tabaco o existencia de insuficiencia renal o albuminuria^{44,45}.

Numerosos estudios prospectivos han demostrado que sólo una pequeña proporción del exceso del riesgo cardiovascular observado en la DM se explica por los efectos de los factores de riesgo tradicionales para el desarrollo de arteriosclerosis (Tabla 3). De hecho, se ha demostrado que los sistemas de predicción de enfermedad coronaria que utilizan variables como la hipertensión arterial, el hábito tabáquico y la hipercolesterolemia, por ejemplo las tablas de puntuación de Framingham, tienden a subestimar el riesgo de cardiopatía isquémica en individuos con DM2⁴⁶.

De acuerdo con estudios realizados en Estados Unidos y algunos países del norte de Europa, hasta el 15-30% de los niños y adultos jóvenes con DM tipo 1 presentan dos o más factores de riesgo cardiovascular⁴⁷.

El número de complicaciones y fallecimientos de pacientes diabéticos, en cohortes que los comparan con pacientes no diabéticos, es siempre superior, tanto si consideramos la mortalidad general como, más específicamente, la cardiovascular⁴⁸. Este puede ser debido a que:

1. La diabetes es una enfermedad crónica cuyos efectos dependen en gran medida de los años de evolución de la misma.
2. La morbimortalidad cardiovascular, es mayor en las décadas medias de la vida
3. La coexistencia con una alta frecuencia de otros factores de riesgo, que multiplican el riesgo.
4. La alta prevalencia de obesidad, que lo envuelve y agrava todo, así como dificulta el manejo y tratamiento de la misma.

El *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT)⁴⁹ demostró, hace ya más de dos décadas, que la presencia de uno sólo de estos factores clásicos incrementa el riesgo modestamente entre personas con DM, pero cuando coexisten dos o más, la mortalidad por enfermedad cardiovascular se eleva de manera dramática. La importancia relativa de cada uno de ellos puede variar según la población estudiada. En el UKPDS⁵⁰, entre más de 2.500 pacientes con DM tipo 2 de reciente diagnóstico, los tres factores de riesgo más significativos para la aparición de infarto de miocardio fueron, por este orden, los niveles de colesterol cLDL, la presión arterial diastólica y el hábito tabáquico.

Por otro lado, la existencia de otras complicaciones crónicas, como la retinopatía y, en especial, la nefropatía diabética y la neuropatía autonómica, incrementan de manera significativa el riesgo de enfermedad cardiovascular⁵¹.

1. Hiperglucemia.

Se ha observado una asociación lineal entre glucemia o HbA1c y cardiopatía isquémica, ictus e isquemia arterial periférica entre los participantes con DM de distintos estudios prospectivos observacionales. De acuerdo con un meta análisis⁵², cada incremento de 1 % de HbA1c se asocia con un riesgo relativo de 1,18 (1,10-1,26) de sufrir enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica o ictus) en individuos con DM tipo 2 y de 1,15 (0,92-1,43) en individuos con DM tipo 1. Por otro lado, el tiempo de duración de la diabetes, tiempo de exposición crónica a hiperglucemia, está relacionado con el riesgo cardiovascular, considerando situación de alto riesgo tras 10 años del diagnóstico clínico de la diabetes⁵³. Algunos estudios sugieren que el riesgo cardiovascular depende en mayor medida de la hiperglucemia postprandial que de la hiperglucemia basal. En el estudio DECODE⁵⁴ (*Diabetes Epidemiology Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe*), en el que se analizaron más de 20.000 sujetos procedentes de 10 cohortes europeas, la mortalidad de causa cardiovascular fue superior en los pacientes diabéticos tipo 2 diagnosticados mediante la determinación de la glucemia a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa, que en aquellos que no cumplían este criterio y se diagnosticaron exclusivamente por un valor elevado de glucemia basal.

La hiperglucemia postprandial se asocia con hiperinsulinemia postprandial y elevaciones en plasma de triglicéridos, quilomicrones remanentes y altas concentraciones de ácidos grasos libres. Se ha demostrado relación entre las concentraciones elevadas de ácidos grasos libres y disfunción endotelial⁵⁵, así como una relación entre la hipertrigliceridemia postprandial con niveles bajos de cHDL y predominio de las partículas pequeñas y densas de cLDL, y la enfermedad coronaria. La hiperglucemia postprandial se ha asociado también con un incremento de la hipercoagulabilidad resultante del aumento de la producción de trombina y disminución en la eliminación del fibrinógeno, que va a resultar en una elevación en la producción del PAI-1, la cual va a inhibir directamente la actividad del tejido activador del plasminógeno^{56,57}. Por último, la disfunción endotelial es otra consecuencia de la hiperglucemia postprandial, a través de la activación de la proteínasa C en el endotelio que incrementará la adhesión de las moléculas, facilitando la captación de leucocitos al interior de la pared de los vasos sanguíneos, incrementando la producción de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico y las prostaglandinas y aumentando la vasoconstricción del endotelio, que inducirá agregación plaquetaria⁵⁸.

Actualmente se considera a la hiperglucemia postprandial como un factor de riesgo cardiovascular independiente en los pacientes con DM2, pero no existe un punto de corte de glucemia postprandial que nos indique a partir de que nivel el riesgo de enfermedad coronaria se incrementa. En base a las recomendaciones de la ADA⁴⁴ y según la mayoría de estudios realizados el mantener unos niveles de glucemia 2 horas después de las comidas inferiores a 180 mg/ dl, podrían evitar la aparición de complicaciones macro y microvasculares⁵⁹.

2. Obesidad.

La obesidad es un factor de riesgo bien establecido para enfermedad cardiovascular, DM tipo 2 y mortalidad⁶⁰. Los individuos con DM tipo 2 que además son obesos tienen alto riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascu-

lar, dado que se suelen asociar otros factores de riesgo como hiperlipemia e hipertensión⁶¹. La obesidad central y en concreto, la grasa visceral es la que más se asocia a la aparición posterior de DM. La causa parece ser la resistencia a la insulina, que suele desarrollarse a partir del 120% del peso ideal. El efecto de la obesidad central se añade de forma sinérgica al del índice de masa corporal (IMC). El tejido adiposo visceral tiene una mejor actividad lipolítica que el tejido adiposo subcutáneo, lo que se acompaña de un aumento del flujo portal de ácidos grasos libres, que contribuirá a producir alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas, como un incremento de las partículas de cLDL pequeñas y densas y triglicéridos, y un descenso de los niveles de cHDL⁶², que se asocian con un aumento del riesgo de enfermedad coronaria⁶³. Por otro lado, se ha demostrado en pacientes con obesidad visceral una elevación de las concentraciones plasmáticas de PAI-1 que, a través de la hiperinsulinemia asociada a la obesidad visceral⁶⁴, se ha correlacionado con un incremento del riesgo coronario y trombosis tanto en estudios experimentales como clínicos⁶³.

La reducción de peso ha demostrado ser muy útil para prevenir o retrasar el desarrollo de la DM y por ende reducir el riesgo cardiovascular⁶⁴. Existen cada vez más evidencias de que la pérdida moderada de peso (reducción del 5-10% del peso inicial) se acompaña de una menor incidencia de DM en pacientes con alto riesgo de padecerla^{65,66} (Ver siguiente capítulo).

3. Síndrome metabólico.

En la actualidad, podemos definir el síndrome metabólico (SM) como una condición patológica asociada a resistencia a la insulina e hiperinsulinemia que presenta un alto riesgo de desarrollar DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Definido por los criterios del ATP-III⁴³, OMS⁶⁷, IDF 2005⁶⁸ o de la AHA 2009⁶⁹ (tabla 4), entre otros, consiste en una amplia constelación de alteraciones entre las que se incluyen la obesidad víscero-abdominal y la asociación de disglucemia (glucemia alterada en ayunas o tras sobrecarga hidrocarbonada) o diabetes mellitus tipo 2, dislipemia (hipertrigliceridemia, descenso del cHDL, presencia de LDL pequeñas y densas, aumento de apo B), hipertensión arterial, hiperuricemia, microalbuminuria ($\geq 30 \mu\text{g}$ de albúmina / mg de creatinina urinaria), inflamación crónica y otras alteraciones (aumento de la cisteína plasmática, aumento del estrés oxidativo, hígado graso no alcohólico), lo que lo convierte en un marcador de riesgo para la enfermedad cardiovascular prematura, y muy especialmente en los pacientes con diabetes mellitus⁷⁰.

El riesgo cardiovascular del SM depende de los factores de riesgo presentes en ese individuo y no es mayor que la suma de los componentes que lo determinan, pero por lo general triplica el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (hasta el 80% de los pacientes que padecen SM mueren por complicaciones cardiovasculares)⁷¹. También se asocia a un incremento global de la mortalidad por cualquier causa.

4. Hipertensión arterial.

La HTA en los sujetos con diabetes es muy frecuente, con una prevalencia superior al 60%. Cifras superiores a 140/90 mmHg se observan en el 53,8% de los varones diabéticos y en el 54,5% de las mujeres diabéticas. En la DM2 puede aparecer en el momento del diagnóstico o antes de la aparición de la hiperglucemia⁷².

5. Los estudios de intervención sobre la hipertensión en la diabetes han evidenciado una importante reducción (32-44%) de la morbi-mortalidad cardiovascular, tanto para las manifestaciones coronarias como las vasculares cerebrales. Cifras de presión arterial (PA) sistólica ≥ 130 mmHg o ≥ 80 mmHg de diastólica se consideran de riesgo en la diabetes. En aquellos sujetos con proteinuria o insuficiencia renal, las cifras recomendadas son aún menores: sistólica < 120 mmHg y diastólica < 75 mmHg⁷³. Tema en discusión debido a que recientemente han sido publicados los resultados del estudio ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) sobre el grado de control tensional en pacientes diabéticos. Se incluyeron 4733 diabéticos tipo 2, distribuidos aleatoriamente con diferentes objetivos de control de la presión arterial: intensivo, con PAS < 120 mmHg, o estándar, con PAS < 140 mmHg. La variable principal incluía el infarto de miocardio y el ictus no mortal o el fallecimiento de causa cardiovascular. Tras un seguimiento medio de 4,7 años, no se observaron diferencias significativas en la tasa anual de la variable principal entre ambos grupos (1,87% en el grupo intensivo y 2,09% en el grupo estándar), ni en la tasa de mortalidad de cualquier causa (1,28% y 1,19%, respectivamente; $p=0,55$). Se detectaron diferencias significativas en la tasa anual de ictus, que fue de 0,32% y 0,53% respectivamente ($p=0,01$)⁷⁴. En conclusión, en pacientes diabéticos tipo 2, un objetivo de control tensional estricto no disminuye de forma significativa el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Los resultados de este estudio pueden aportar algunas respuestas a las últimas preguntas planteadas sobre el control tensional en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

El tratamiento intensivo de la HTA en la diabetes reduce significativamente las complicaciones cardiovasculares: complicaciones diabéticas en un 24%, muertes relacionadas con la diabetes un 32%, ictus 44%, insuficiencia cardíaca 56% y complicaciones microvasculares 37%⁷⁵.

La mayor parte del beneficio cardiovascular del tratamiento antihipertensivo tiene su origen en la propia disminución de la presión arterial. Aunque para ello es eficaz cualquier fármaco antihipertensivo, por sus efectos renoprotectores debería iniciarse el tratamiento con un bloqueante del sistema renina-angiotensina. De cualquier modo, en la mayoría de los casos es necesario recurrir a la terapia combinada para alcanzar los objetivos de presión arterial⁷⁶.

5. Dislipemia

El término dislipemia diabética hace referencia a las alteraciones lipoproteicas propias de la DM tipo 2 y de la resistencia a la insulina, ya que los pacientes con DM tipo 1 y buen control glucémico suelen tener un perfil lipídico similar al de la población no diabética.

El perfil lipídico característico en los pacientes con diabetes se caracteriza por aumento de los triglicéridos por aumento de las VLDL, descenso de los niveles de cHDL, aumento leve-moderado de la concentración de cLDL, aumento del índice CT/cHDL, predominio de partículas LDL pequeñas y densas, aumento de la apolipoproteína B y del índice apolipoproteínas B/A1, aumento de los ácidos grasos libres, y aumento de partículas residuales así como alteraciones en la lipemia postprandial⁷⁷.

La prevalencia de dislipemia es 2 a 3 veces más frecuente en la población con diabetes que en la que no tiene diabetes, aproximadamente 40-60%. Si bien la elevación de cLDL es el principal factor predictor de riesgo vascular en la diabetes, el cHDL y los triglicéridos son también factores de riesgo cardiovascular que contribuyen de forma decisiva al elevado riesgo cardiovascular de la diabetes⁷⁸.

El riesgo cardiovascular está directamente relacionado con el número de partículas aterogénicas, que pueden ser estimadas de forma indirecta por el colesterol-noHDL o por los niveles plasmáticos de apo B. Hay evidencias epidemiológicas y clínicas para considerar que la apo B es superior al colesterol para predecir el riesgo cardiovascular y para el seguimiento de la eficacia de la terapia hipolipemiente. Por otro lado, el riesgo de aterosclerosis, enfermedad vascular, es inversamente proporcional al cHDL o mejor a la apo A1, principal apolipoproteína de las HDL. Por ello algunos autores, indican que los índices CT/cHDL o apo B/apo A1 son superiores en los sujetos sin enfermedad cardiovascular y en aquellos con diabetes para establecer el riesgo cardiovascular relacionado con las lipoproteínas plasmáticas⁷⁹.

En los pacientes con diabetes el tratamiento intensivo de la dislipemia reduce las muertes cardiovasculares un 17-50 %, la mortalidad total un 12-40%, los episodios coronarios un 24-40% y los ictus un 27-40%⁸⁰.

6. Hipercoagulabilidad y estado proinflamatorio.

En la diabetes se presentan múltiples alteraciones del mecanismo hemostático con una marcada tendencia trombótica. En relación con el mecanismo de la coagulación, se ha observado aumento del fibrinógeno, haptoglobina, Factor VIII y Factor de vonWillebrand. Uno de los trastornos que con mayor frecuencia se ha encontrado en estos pacientes es la presencia de plaquetas activadas, lo que contribuiría a la tendencia trombótica arterial, por aumento de la agregabilidad y adhesividad mediada en gran forma por el aumento de tomboxano A2. Los trastornos del mecanismo fibrinolítico con una disminución importante de su actividad se expresan por una disminución del activador tisular del plasminógeno, aumento del PAI-1 y aumento de la alfa-2 macroglobulina^{81,82}.

Diversos estudios han mostrado que la administración de dosis bajas de AAS contribuye a disminuir los episodios cardiovasculares hasta un 15%, estableciendo que en los sujetos con diabetes, sobre todo en aquellos con un factor de riesgo mayor asociado, el tratamiento preventivo es adecuado, superando los beneficios a los posibles riesgos del tratamiento⁸³.

El papel de la inflamación crónica en la patogénesis de la DM 2 y en las complicaciones vasculares asociadas a ella ha sido evidenciado en diversos estudios. En el Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) en diabéticos no obesos sin enfermedad coronaria previa, los niveles de PCR, IL-6 y TNF- α se asociaron de forma independiente a la sensibilidad a la insulina y se relacionaron de forma lineal con un incremento en el número de componentes del síndrome metabólico⁸⁴. También se observó que pacientes con DM2 recientemente diagnosticada o establecida tienen niveles más elevados de proteínas de fase aguda y citoquinas proinflamatorias que los controles no diabéticos⁸⁵. Algunos autores piensan que su corrección podría evitar, en alto porcentaje, el desarrollo de diabetes, siendo esta relación mayor en mujeres⁸⁶.

7. Hábito tabáquico.

El hábito tabáquico es un claro factor independiente de mortalidad, principalmente de origen cardiovascular, en los pacientes con DM⁸⁷. Este aumento de mortalidad guarda relación directa con el índice de paquetes/año, y una vez se abandona el hábito tabáquico va descendiendo de manera lenta, pero tarda más de 10 años en igualarse con la de los no fumadores⁸⁸.

En los pacientes con DM tipo 1 y tipo 2 el hábito tabáquico se asocia a una mayor prevalencia de nefropatía diabética, de inicio más temprano y con mayor rapidez de progresión hacia la insuficiencia renal, asimismo se ha demostrado fehacientemente que es un factor de riesgo cardiovascular independiente, y que tiene una relación causal directa con la arteriosclerosis subclínica, el aneurisma de aorta abdominal, la enfermedad vascular cerebral, la enfermedad coronaria y la enfermedad vascular periférica⁸⁸. En las personas con DM estos efectos se suman a los producidos por la enfermedad, y lo hacen con especial intensidad en el caso de la arteriopatía ocluyente: en el UKPDS⁵⁰, el hábito tabáquico confirió un riesgo relativo de 2,9 (1,46-5,73) de desarrollar enfermedad vascular periférica. Dejar de fumar es probablemente la intervención más segura y coste-efectiva que se puede hacer para disminuir la morbi-mortalidad en los pacientes con diabetes⁸⁹.

TABLAS

TABLA 1

Autor (zona de estudio y año)	Edad (años)	n	DM2 (%)	ITG (%)	Criterios
Franch Nadal et al ⁶ . (León, 1992)	18	572	5,6	10,3	OMS85
Bayo et al ⁷ . (Lejona, 1993)	30	862	6,4	10,4	OMS85
Vila et al ⁸ . (Cerdeña, 1994)	6	492	5,5		OMS85
Muñiz et al ⁹ . (Galicia, 1995)	40-69	1.275	7,5		OMS85
Tamayo Marco et al ¹⁰ . (Aragón, 1997)	10-74	935	6,1	7,2	OMS85
Castell et al ¹¹ . (Cataluña, 1999)	30-89	3.839	10,3	11,9	OMS85
Rodríguez Paños et al ¹² . (Albacete, 2000)	18	1.263	9,8		OMS99
De Pablos Velasco et al ¹³ . (Guía, 2001)	30	691	18,7	17,1	OMS85
Soriguer-Escofet et al ¹⁴ . (Pizarra, 2002)	18	1.226	14,7	11,5	OMS99
Botas et al ¹⁵ . (Asturias, 2003)	30-75	1.034	11,3	13,2	OMS99
Martínez Candelas et al ¹⁶ . (Yeda, 2004)	30	286	12,6	13,2	OMS99
Masiá et al ¹⁷ . (Girona, 2004)	25-74	1.748	13		ADA 97
Boronat et al ¹⁸ . (Telde, 2005)	30-82	1.030	13,2	11,4	OMS99
Catalá Bauset et al ¹⁹ . (Valencia, 2008)	18-88	2.092	13,9		OMS99
Núñez García et al ²⁰ . (Sevilla, 2006)	18	537	10,2	7,4	OMS99
Zorrilla B et al ²¹ . (Madrid, 2008)	30-74	2.268	8,1		ADA 97

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; ITG: Intolerancia a la Glucosa.

TABLA 2

TENDENCIAS EN LA MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON DM 2			
Autor	Población	Periodo	Variación
Thomas (2003) ³⁸	Rochester	1970-1994	-13,8%
Fox (2004) ³⁹	Framingham Heart Study	1977-95	-49,3%
Lipscombe (2007) ⁴⁰	Ontario	1995-2005	-27,8
Greeg (2007) ⁴¹	EE, UU	1971-2000	-13,6 varones -1,1 mujeres

Chartlon J(2008) ⁴²	U.K.	1996-2006	-47,4% varones -27,3% mujeres
--------------------------------	------	-----------	----------------------------------

TABLA 3

Principales factores de riesgo cardiovascular asociados con la diabetes	
Generales	Propios y más frecuentes de la diabetes
Dislipemia ↑ cLDL (↑c-NO-HDL) ↑ TG ↓ cHDL ↑ CT/cHDL ↑ Apo B ↑ Apo B/ Apo A1 Predominio de LDL pequeñas y densas Acumulo de partículas residuales Hipertensión arterial Tabaquismo	Hiperglucemia Tiempo de evolución de la diabetes Glicosilación de lipoproteínas Aumento del estrés oxidativo Insulinorresistencia y síndrome metabólico Alteraciones de la coagulación Disfunción endotelial Inflamación crónica Microalbuminuria Insuficiencia renal

TABLA 4

Diagnóstico de Síndrome Metabólico				
	NCEP-ATP 111	OMS	IDF 2005	AHA 2009
Criterios diagnósticos	3 de los criterios abajo mencionados	Hiperglucemia o IR (HOMA) más 2 criterios de los abajo mencionados	Obesidad Abdominal más 2 criterios	Tres de los abajo mencionados
Obesidad	PC >102 H y >88 M	ICC >0.9 H o 0.85 M o IMC >30	Criterio mayor PC ~ 94 H o ~80	PC >102 H y >88 M Europeos
Glucosa plasmática	≥110 mg/dl	≥110 mg/dl o IR	≥100 mg/dl o diagnóstico previo de DM	≥100 mg/dl o tratamiento hipoglucemiante
TG plasma	≥ 150 mg/dl	≥150 mg/dl	≥150 mg/dl con tratamiento específico	≥ 150 mg/dl con tratamiento específico
c-HDL	<40 mg/dl en V o <50 mg/dl en M	<35 mg/dl en V o <39 mg/dl en M	<40 mg/dl en V o <50 mg/dl en tratamiento específico	<40 mg/dl en V o <50 mg/dl en M o en tratamiento específico
TA	≥130/85 mmHg	≥140/90 mmHg o tratamiento previo	≥130/85 mmHg o con tratamiento previo hipotensor	≥130 mmHg o ≥85 mmHg o con tratamiento previo hipotensor
Microalbuminuria	No incluido	Alb/creatinina >30	No incluido	No incluido

PC = perímetro de cintura; ICC = índice cintura cadera; cHDL = colesterol HDL; TG = Triglicéridos plasmáticos; V = varones y M = mujeres; IR = insulinorresistencia; HOMA = modelo de homeostasis de la glucosa - insulinorresistencia; IDF = Federación internacional de diabetes; NCEP-ATPIII = "National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III"; OMS = Organización Mundial de la Salud; PC = Perímetro o circunferencia de la cintura; TA = tensión arterial; AHA = American Heart Association

BIBLIOGRAFÍA

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections *Diabetes Care* 1998;21:1414-1431.
2. Sicree R, Shaw J, Zimmet P. Diabetes and impaired glucose tolerance. In: Gan D, editor. *Diabetes Atlas*. 3rd ed. Kortrijk (Heule), Belgium: International Diabetes Federation, 2006:15-103.
3. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations. *Circulation* 1994;90:583-612.
4. World Health report 2003. Chapter 6: Neglected global epidemics: three growing threats. Geneva: WHO 2003.
5. Valdés S, Rojo-Martinez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin(Barc)* 2007;129(9):352-355.
6. Franch Nadal J, Álvarez Torrices JC, Álvarez Guisasaola F, Diego Domínguez F, Hernández Mejía R, Cueto Espinar A. Epidemiología de la diabetes mellitus en la provincia de León. *Med Clin (Barc)* 1992;98:607-611.
7. Bayo J, Sola C, García F, Latorre PM, Vázquez JA. Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina en Lejona (Vizcaya). *Med Clin (Barc)* 1993;101:609-612.
8. Vila L, Subirats E, Vila T, Margalef N, Cardona M, Vallescar R. Prevalencia de diabetes en la Cerdanya (comarca del Pirineo Oriental). *Endocrinología* 1994;41:305-309.
9. Muñiz J, Hervada J, Juane R, López-Rodríguez L, Castro-Beiras A. Prevalence of diabetes mellitus in the population aged 40-69 years in Galicia, northwest Spain. *Diab Res Clin Practice* 1995;30:137-142.
10. Tamayo Marco B, Faure E, Roche Asensio MJ, Rubio Calvo E, Sánchez Ortiz E, Salvador Oliván JA. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Aragón, Spain. *Diabetes Care* 1997;20:534-536.
11. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salieras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diab Res Clin Practice* 1999;43:33-40.
12. Rodríguez Paños B, Sanchís C, García Gosálvez F, División JA, Artiago LM, López Abril J, et al. Prevalencia de diabetes mellitus y su asociación a otros factores de riesgo cardiovascular en la provincia de Albacete. *Aten Primaria* 2000;25:166-171.
13. De Pablos Velasco PL, Martínez Martín FJ, Rodríguez-Pérez F, Ania BJ, Losada A, Betancor P. The Guia Study. Prevalence and determinants of diabetes and glucose intolerance in Canarian Caucasian population-comparison of the ADA and the 1985 WHO criteria. *Diab Med* 2001;18:235-241.
14. Soriguer-Escofet F, Esteva I, Rojo-Martinez G, Ruiz de Adana S, Catalá M, Merelo MJ, et al. Prevalence of latent autoimmune diabetes of adults (LADA) in southern Spain. *Diab Res Clin Practice*. 2002;56:213-220
15. Botas P, Delgado E, Castaño G, Díaz de Greñu C, Prieto J, Díaz-Cadorniga FJ. Prevalencia de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa en población entre 30 y 75 años en Asturias, España. *Rev Clin Esp* 2002;202:423-429.
16. Martínez Candela J, Gallardo Martín A, Franch Nadal J, Romero Ortiz J, Cánovas Domínguez C, Gómez Marco R. Análisis de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonada en la población adulta de Yecla (Murcia). *Aten Primaria* 2004;34:345-352.
17. Masía R, Sala J, Rohlf L, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J; en nombre de los investigadores del estudio REGICOR. Prevalencia de diabetes mellitus en la provincia de Girona, España. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:262-264.
18. Boronat M, Varillas VF, Saavedra P, Suárez V, Bosch E, Carillo A, et al. Diabetes mellitus and impaired glucose regulation in the Canary islands (Spain) prevalence and associated factors in the adult population of Telde, Gran Canaria. *Diabet Med* 2005;23:148-155.
19. Catalá Bauset M, Catalá Pascual MJ, Doiz Domingo A, Lluç Verdú L, Costa E, Sáez E, et al. Prevalencia de diabetes en la Comunidad Valenciana. Datos epidemiológicos. *Estudio Valencia*. *Av Diabetol* 2008;24:45-112.

20. Nuñez García D, Pascual de la Pisa B, Martín Jiménez E, Andrada Almeida MA, Fernández Fernández I. Resultados preliminares del estudio de prevalencia de la diabetes tipo 2 en la provincia de Sevilla. *Av Diabetol* 2006;22:38-47.
21. Zorrilla B, De la Calle H, Martínez M, Gil E, Sánchez JL, Nogales P, et al. Prevalencia de diabetes mellitus en la Comunidad de Madrid: Estudio PREDIMERC. *Av Diabetol* 2008;24:45-112.
22. Heine RJ, Nijpels G, Mooy JM. New data on the rate of progression of impaired glucose tolerance to NIDDM and predicting factors. *Diabetic Med* 1996;13(Suppl 1):12-14.
23. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(6):657-670.
24. Estadísticas de Salud 1978-1987. Información Sanitaria y Epidemiológica. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública, 1991.
25. Goday A, Castell C, Tresserras R, Canela R, Lloveras G. And the Catalan Epidemiology Diabetes Study Group. Incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Catalonia (Spain). *Diabetologia* 1992;35:267-271.
26. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Cardiovascular risk factors in Spanish population: meta-analysis of cross-sectional studies. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:606-612.
27. González-Clemente JM, Palma S, Arroyo J, Vilardell C, Caixas A, Giménez-Palop, Delgado-Rodríguez M. La diabetes mellitus es un equivalente de riesgo coronario? Resultados de un metanálisis de estudios prospectivos. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1167-1176.
28. Bueno H, Hernández R, Hernández AV. Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular en España: una revisión descriptiva. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8:53C-61C.
29. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-261.
30. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)*. 2001;101:671-679.
31. Esmatjes E, Vidal J. Heart pathology of extracardiac origin. XI. Cardiac repercussions of diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51:661-670.
32. Goday A, Delgado E, Díaz-Cardorniga FJ, de Pablos P, Vázquez JA, Soto E. Epidemiología de la diabetes tipo 2 en España. *Endocrinol Nutr*. 2002;49:113-126.
33. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2005 Resultados básicos. Estadísticas del movimiento natural de la población. Hallado en: <http://www.ine.es/inebase/cgi/axi>. Acceso el 21 de septiembre del 2010.
34. Hoyert DL, Heron MP, Murphy SL, Kung HC. Deaths: final data for 2003. *Natl Vital Stat Rep*. 2006;54:1-120.
35. Orozco D, Gil V, Pico JA, Tobias J, Quirce F, Merino J. Diabetes mellitus mortality in Spain: a comparative analysis between Spanish provinces in the period of 1981-1986. *Aten Primaria* 1995; 15:349-356.
36. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA*. 1999;281:1291-1297.
37. Conthe P, Lobos-Bejarano JM, González-Juanatey JR, Gil-Núñez A, Pajuelo-Fernández FJ, Novials Sarda A. Different approach in high-cardiovascular-risk women, compared to men: a multidisciplinary study-Spain. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:451-455.
38. Thomas R, Palumbo P, Melton L, Roger V, Ransom J, O'Brien P, Leibson C. Trends in the mortality burden associated with diabetes: a population-based study in Rochester, Minn., 1970-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:445-451.
39. Fox C. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 2004;292:2495-2499.

40. Lipscombe L. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995- 2005: a population-based study *Lancet* 2007;369:750-756.
41. Gregg E. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971-2000. *Ann Intern Med* 2007;147:149-155.
42. Chartlon J, Latinovic R, Gulliford M. Explaining the Decline in Early Mortality in Men and Women With Type 2 Diabetes. A population-based cohort study *Diabetes Care* 2008;31:1761-1766.
43. 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) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
44. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2010. *Diabetes Care* 2009; 33 (suppl 1):S-1-S61.
45. Ascaso JF, Aguillo E, Araujo D, Becerra A, Calvo F, Carmena R, et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del grupo de trabajo diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes 2009. Grupo de trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes. *Av Diabetol* 2009; 25:449-454.
46. Chiquette E, Chilton R. Cardiovascular disease: much more aggressive in patients with type 2 diabetes. *Curr Atheroscl Rep* 2002;134-142.
47. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28:88-136.
48. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998;21: 1138-1145.
49. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;2:434-444.
50. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998; 317:713-720.
51. Gimeno-Orna JA, Faure-Nogueras E, Castro-Alonso FJ, Boned-Juliani B. Ability of retinopathy to predict cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2009;103:1364-1367.
52. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-31.
53. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010. 37:481-489.
54. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality. Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354:617-621.
55. Shaw JE, Hodge AM, Courten M, Chitson P, Zimmet PZ. Isolated post-challenge hyperglycemic confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999;42:1050-1054.
56. Groot PH, van Stiphout WA, Krauss XH, Jansen H, van Tol A, van Ramshorste, Chi-On S, Hofman A, Cresswell SR, Havekes L. Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:653-662.
57. Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T, Muhlberger V, Knapp E, Dunn JK, Gotto AM, Patsch W. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1336-1345.
58. Ceriello A, Quatraro A, Marchi E, Barbanti M, Giugliano D. Impaired fibrinolytic response to increased thrombin activation in type 1 diabetes mellitus, effects of the glycosaminoglycan sulodexide. *Diabete Metab* 1993;19:225-229.

59. Donahue RP, Abbot RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. *Honolulu Heart Programo Diabetes* 1987;36:689-692.
60. Flegal K, Graubard B, Williamson D, Gail M. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2005;293:1861-1867.
61. Riddstrale M, Gudbjörndottir S, Eliasson B, Nilsson J et al. Obesity and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: results from the Swedish National Diabetes Register. *J Int Med* 2006;259:314-322.
62. Rainwater DL, Mitchell BD, Connzzie AG, Haffner SM. Relationship of low-density lipoprotein particle size and measures of adiposity. *Int J Obes* 1999; 23:180-189.
63. Lemieux L, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, et al. Hypertriglyceridemia waist. A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia, hyperapolipoprotein B, small dense LDL) in males? *Circulation* 2000;102:179-184.
64. Padwal RS, Rucker RS, Rucker D, Lisk, Curioni C, Lau DLW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Sys Rev.* 2004;CD004094.
65. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet.* 2008;371:1783-1789.
66. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
67. World Health Organization. 1999. WHO definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Definition, diagnosis and classification of diabetes. *WHO Bull.*,pp.1-59.
68. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005. Hallado en http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Acceso el 21 de septiembre del 2010.
69. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
70. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52:1210-1224.
71. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-14.
72. Oldridge NB, Stumpab TE, Nothwehrab FK, Clark DO. Prevalence and outcomes of comorbid metabolic and cardiovascular conditions in middle- and older-age adults. *J Clin Epidemiol* 2001;54:928-934.
73. Hansson L, Zanchetti A, Carruters SG, Danlöp B, Elmfedlt D, Julius S et al. For the HOT study. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
74. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, Cutler JA et al. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1575-1585.
75. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000;342:905-12.
76. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;156:286-289.

77. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Castro-Cabezas M, Chapman MJ, Couture P. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Medicine* 2006;259: 247–258.
78. Carmena R. Type 2 diabetes, dyslipidemia, and vascular risk: rationale and evidence for correcting the lipid imbalance. *Am Heart J* 2005;150: 859-70.
79. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a metaanalysis. *Lancet* 2008; 371: 117-25.
80. Varughese GI, Tomson J, Lip GYH. Type 2 diabetes mellitus: a cardiovascular perspective. *Int J Clin Pract* 2005;59 798–816.
81. Davi G, Catalano I, Aversa M. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;322:1769-1774.
82. Ford I, Singh TP, Kitchen S, Makris M, Ward JD, Preston FE. Activation of coagulation in diabetes mellitus in relation to the presence of vascular complications. *Diabet Med*: 1991;8:322-329.
83. Antiplatelet Trialists Collaboration: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308:81-106.
84. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy R, Haffner S. Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000;102:42-47
85. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJG, Stijnen T, Hofman A, Witteman JCM. Risk of Type 2 Diabetes Attributable to C-Reactive Protein and Other Risk Factors. *Diabetes Care* 2007;30:2695-2699.
86. Thorand B, Baumert J, Kolb H, Meisinger C, Chambless L, Koenig W, Herder C. Sex differences in the prediction of type 2 diabetes by inflammatory markers: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002. *Diabetes Care* 2007;30:854-860.
87. Haire-Joshn D, Russell GE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1887-1898.
88. Chatuverdi N, Steens L, Fuller J. Which features of smoking determine mortality risk in former cigarette smokers with diabetes? *Diabetes Care* 1997; 20:1266-1272.
89. Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, Bélisle P, Mottillo S, Joseph L et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008;179:135-144.

PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

A la vista de la creciente prevalencia de la diabetes mellitus y de la elevada morbilidad y mortalidad que lleva asociada la prevención de esta enfermedad –o al menos el retraso temporal de su aparición– es un objetivo deseable para la salud pública. Sin embargo, para este objetivo no existen medidas sencillas como es el caso de las enfermedades infecciosas. La población general se beneficiará sin duda de estas intervenciones pero éstas serán más rentables en el subgrupo de población considerado como prediabético.

DEFINICIÓN DE PREDIABETES

La clasificación de la ADA viene a considerar como estados prediabético:

1. La categoría de glucemia basal alterada (GBA), es decir la presencia repetida en las determinaciones de glucemia en ayunas de valores superiores o iguales a 100 mg/dl e inferiores a 126 mg/dl.
2. La categoría de intolerancia a la sobrecarga de glucosa (ISG), definida por la presencia de una glucemia tras sobrecarga oral de glucosa de valores iguales o superiores a 140 mg/dl e inferiores a 200 mg/dl en la determinación realizada a las dos horas.

Estas dos categorías no son intercambiables. Un paciente con GBA puede presentar una respuesta normal a la sobrecarga oral de glucosa; en el mismo sentido, un paciente puede ser normoglucémico y presentar ISG. Sin embargo esto último es mucho menos frecuente, es más habitual que los pacientes con ISG presenten simultáneamente GBA¹.

Existe una importante colección de datos que demuestran que la incidencia de DM se asocia fuertemente a la presencia previa de GBA o de ISG². La definición de estas categorías se hizo no como entidades clínicas sino por el elevado riesgo que presentan los pacientes afectados de desarrollar diabetes mellitus en el futuro y, no menos importante, de sufrir enfermedades cardiovasculares. En cierto sentido se pueden considerar como estadios intermedios en la génesis de la diabetes. Frecuentemente se asocian a la presencia de síndrome metabólico, un concepto discutido como entidad clínica, pero que permite definir las relaciones entre diversas enfermedades mediante un común nexo fisiopatológico. Este asocia la presencia de obesidad abdominal, hipertrigliceridemia o niveles bajos de colesterol HDL, hiperglucemia e hipertensión arterial habiendo diversos criterios para su diagnóstico³. La asociación de otros factores asociados independientemente con el desarrollo de DM –edad, historia familiar de diabetes, índice cintura-cadera, índice de masa corporal, presión arterial, dislipemia– es aún más predictiva de la aparición de DM que solamente las cifras de glucemia⁴. La tabla 1 muestra los factores predictores del riesgo de padecer diabetes mellitus.

SELECCIÓN DE PACIENTES PARA TRATAR

La determinación de glucosa sérica y la prueba de sobrecarga oral de glucosa se encuentran disponibles con facilidad en la práctica clínica habitual en nuestro país y por tanto resulta fácil determinar cuáles pueden ser los sujetos en riesgo de desarrollar la enfermedad. Ambas tienen el mismo valor para predecir el desarrollo de la diabetes mellitus. El valor predictivo es máximo (65% de riesgo de desarrollar diabetes a 5 años) cuando el paciente pertenece simultáneamente a ambas categorías. Cuando solo cumple los criterios de una de ellas se reduce pero sigue siendo significativo (20-34%) y es mínimo cuando no presenta ninguna alteración del metabolismo hidrocarbonado (4-5%)⁵. No obstante, es evidente que la determinación aislada de glucemias en ayunas es mucho más barata y menos molesta para el enfermo y el personal sanitario que la realización de una curva oral de glucemia.

En España⁶ la tasa media de diabetes diagnosticada parece estar cercana al 9% de la población general sin diferencias por sexos; la tasa es muy baja en menores de 45 años (<2%), se multiplica por 4 entre los 45 y 64 años y supera el 12% en los ancianos. La obesidad sigue un patrón parecido afectando al 25% de los hombres y el 35% de las mujeres mayores de 45 años. La prevalencia de glucemia basal alterada podría estar en el 10% siendo más del doble en pacientes con obesidad abdominal y sobrepeso⁷. Por tanto, la población de riesgo parece ser aquella mayor de 45 años.

ENSAYOS CLÍNICOS SOBRE PREVENCIÓN DE LA DIABETES

Se han realizado múltiples estudios de intervención en población de riesgo, dirigidos a disminuir la frecuencia de la aparición de la diabetes mellitus tipo 2 (DM 2). Los sujetos estudiados presentaban alguna de las siguientes condiciones: GBA, ISG, antecedente personal de diabetes gestacional y/o presencia de síndrome metabólico. Entre estos se encuentran: DPP (Diabetes Prevention Program)⁸, DPS (Diabetes Prevention Study, también referido como Estudio Finés o Finnish Study)⁹, STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus)¹⁰, DA QUING¹¹, TRIPOD (Troglitazone In the Prevention of Diabetes)¹², XENDOS (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects)¹³, NAVIGATOR (Nate-

glinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research)^{14,15}, y DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication)¹⁶ (ver tabla 2). Algunos estudios han demostrado que reducciones de peso entre el 5 y el 10%, el ejercicio físico y el uso de algunos agentes farmacológicos pueden prevenir o retrasar la aparición de diabetes mellitus en pacientes con GBA, pero el impacto de esta intervención sobre el riesgo cardiovascular no es tan claro.

En el estudio DPS⁹, en un grupo de 522 pacientes obesos con ISG se comparó el efecto de un consejo breve sobre dieta y ejercicio con una intervención intensiva e individualizada de modificación de la comida y aumento de la actividad física. La consecuencia fue una reducción del 58% de la incidencia de DM en el grupo de intervención intensiva después de un seguimiento de más de 3 años. El estudio DPP⁸ incluyó también enfermos con ISG (pero con mayor peso del anterior) y los participantes fueron randomizados en tres ramas: Primera: intervención intensiva sobre el estilo de vida; segunda: intervención estándar sobre dieta y ejercicio más tratamiento con metformina; y, tercera: intervención estándar sobre estilo de vida más placebo. Después de 2.8 años de seguimiento se redujo la progresión a DM en un 58% en el grupo de intervención intensiva y un 31% en el grupo tratado con metformina comparado con placebo.

En el estudio TRIPOD¹² se reclutaron mujeres hispanas que habían padecido diabetes gestacional. Fueron aleatorizadas a recibir placebo o troglitazona. Después de un seguimiento medio de 30 meses la incidencia de DM fue un 56% menor en el grupo tratado con troglitazona. Este efecto preventivo permanecía 8 meses después de suspender el tratamiento. En el ensayo STOP-NIDDM⁸ se reclutaron 1429 pacientes obesos con ISG que fueron randomizados a tomar acarbosa o placebo. Después de 3.3 años de seguimiento el riesgo de progresión a diabetes (medido por sobrecarga oral de glucosa) era un 25% menor en aquellos tratados con acarbosa (y un 36% si el test se repetía para confirmarlo).

En el estudio Da Qing¹¹ se evaluó el impacto de la dieta y/o el ejercicio físico en 577 sujetos con ISG. En el diseño metodológico se seleccionó un grupo control y 3 de intervención (dieta hipocalórica, ejercicios aeróbicos y dieta + ejercicios); se detectó disminución del riesgo relativo de padecer DM 2 en un 36, 47 y 39 % respectivamente, de los citados grupos de intervención, en comparación con el grupo control que no había realizado cambios en el estilo de vida.

El ensayo terapéutico XENDOS¹³ incluyó 3.304 casos con síndrome metabólico según los criterios del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol, de los Estados Unidos. Los sujetos tratados con xenical fueron seguidos durante 4 años, comparados con un grupo control que solo recibieron tratamiento con dieta. Los casos tratados con xenical también presentaron reducción del peso 2 veces mayor (6,4 kg vs 2,9 kg), del perímetro de la cintura (6,1 cm vs 3,8 cm), de la presión arterial sistólica y diastólica (5,4 mm Hg vs 3,5 mm Hg y 3,1 mm Hg vs 2,0 mm Hg, respectivamente) y de los triglicéridos (6,3 % vs 5,5 %); además hubo un aumento del colesterol HDL del 9 % respecto al nivel inicial. Todo esto se acompañó de una reducción del riesgo de desarrollar diabetes en un 36%.

En el estudio DREAM¹⁶ los investigadores evaluaron la efectividad de la rosiglitazona, ramipril, o ambos en pacientes con riesgo a desarrollar diabetes; el ramipril fue incluido porque en el estudio HOPE, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina han sido asociados con una baja incidencia de diabetes (aunque este no era un objetivo del estudio). Se randomizaron más de 5000 pacientes no diabéticos con GBA o ISG que podían recibir rosiglitazona 8 mg/día, ramipril 15 mg/día, ambos, o ninguno. Todos los pacientes fueron motivados para mantener dietas y estilo de vida saludables. Después de una media de 3 años de seguimiento, la incidencia de diabetes mellitus fue un 50% menor en el grupo tratado con los rosiglitazona que en los que recibieron placebo. Significativamente más pacientes del grupo rosiglitazona que los de placebo regresaron a la normoglucemia (50% vs. 30%). La disminución de la incidencia de diabetes en pacientes que recibieron ramipril no alcanzó significancia estadística. El efecto de la rosiglitazona en la progresión de diabetes es similar que la reportada para los cambios en el estilo de vida y mayor que las reportadas para la acarbosa o metformina, aunque se ha sugerido que la rosiglitazona puede simplemente enmascarar la progresión de diabetes por reducir la hiperglucemia; los datos obtenidos durante el periodo posterior al estudio (washout) probarían esta hipótesis.

El estudio NAVIGATOR^{14,15} fue un ensayo doble ciego, randomizado, con un diseño factorial 2 x 2 en el que se incluyeron más de 18.000 pacientes con ISG y uno o más factores de riesgo cardiovascular (en mayores de 55 años) o enfermedad cardiovascular conocida (en menores de 50 años). Los pacientes fueron randomizados a recibir valsartan (160 mg/día) o nateglinida o placebo además de modificaciones del estilo de vida. Tras un seguimiento medio de 5 años la incidencia acumulada de diabetes fue 33.1% en el grupo de valsartan en comparación con el 36.8% en el grupo de placebo (hazard ratio (p<0.001). Por el contrario, el grupo de valsartan no mostró, en comparación con el grupo placebo una reducción significativa de la incidencia de eventos cardiovasculares (14.5% vs 14.8%; p=0.43). Nateglinida (60 mg/8h) en comparación con placebo no redujo significativamente la incidencia acumulada de diabetes (36% y 34%, respectivamente; p=0.05) ni los objetivos cardiovasculares (tampoco valsartan, se ha sugerido que la dosis era baja y en el grupo control había pacientes tratados con IECA). Nateglinida, sin embargo, incrementó el riesgo de hipoglucemia.

En el caso del estudio DPS el número necesario de pacientes tratados (NNT) para evitar un caso de diabetes tratar fue muy bajo (5 pacientes durante 5 años). En el DPP el NNT fueron 7 pacientes durante tres años para las modificaciones del estilo de vida y 14 para el tratamiento con metformina, en ambos casos sin efectos secundarios de importancia.

Tomados estos datos en conjunto parece asumible que existen medios para prevenir la aparición de DM tomando como objetivo a los pacientes obesos (que fueron los incluidos en estos estudios) que presenten GBA o ISG. El coste asociado de estas medidas sería además relativamente pequeño.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN

En vista de lo expuesto hasta ahora hay dos caminos para la prevención de la diabetes. Uno es la implementación de cambios importantes en el estilo de vida que garanticen una pérdida de peso suficiente por parte del sujeto, este método se acompaña además de una reducción del riesgo cardiovascular asociado^{17,18}. El otro sería el uso de medios farmacológicos para alcanzar este objetivo.

a. Modificación del estilo de vida.

Como se ha señalado más arriba tres estudios (DPS, DPP y Da Quing) valoraron la eficacia de la dieta y el ejercicio físico para prevenir la diabetes. En todos los casos se consiguieron reducciones de peso importantes (4 kg el primer año en el DPS y 5,5 kg el primer año en el DPP), en ambos casos añadiendo a la dieta 150 min de ejercicio semanal. Sin embargo, la obtención de estos resultados implicó un considerable trabajo de monitorización, consultas y actividades programadas para que menos del 50% de los pacientes alcanzaran la pérdida de peso deseada. Además, la mayor parte de los enfermos recuperó peso posteriormente. No es necesario señalar la dificultad para mantener este tipo de intervención dentro de los condicionantes de nuestro sistema de salud.

b. Medios farmacológicos.

Puesto que la troglitazona no está disponible no se discutirá el estudio TRIPOD. La reducción de incidencia de diabetes fue muy parecida (algo más del 30%) tanto con acarbose como con metformina; sin embargo, la metformina (la única comparada con las modificaciones del estilo de vida) fue menos efectiva que los métodos no farmacológicos, particularmente en los pacientes ancianos y menos obesos (IMC <30 kg/m²).

Así pues, las medidas farmacológicas no parecen mejorar los resultados de la modificación del estilo de vida con el problema asociado del riesgo de efectos secundarios, aunque probablemente su coste no sea mayor.

HIPERTENSIÓN Y DIABETES

La diabetes y la hipertensión frecuentemente coinciden en el mismo paciente con consecuencias muy negativas^{19,20}. El conocimiento de que varios fármacos antihipertensivos pueden tener efectos indeseables sobre el metabolismo glucídico ha estimulado la investigación sobre la incidencia de diabetes "de novo" en los ensayos del tratamiento antihipertensivo²¹. Casi todos los ensayos del tratamiento antihipertensivo en los que se ha utilizado la diabetes "de novo" como variable de valoración han mostrado una incidencia significativamente superior en los pacientes tratados con diuréticos y/o betabloqueantes comparados con los IECA²²⁻²⁵, los antagonistas de los receptores de la angiotensina²⁶⁻²⁸ o los antagonistas del calcio^{21,29-31}. Recientemente, se ha demostrado que los antagonistas de los receptores de la angiotensina y los IECA se asocian a la diabetes "de novo" significativamente menos que los antagonistas del calcio^{21,32}.

Resulta difícil establecer si los fármacos que interfieren en el sistema renina-angiotensina ejercen una acción antidiabética real o si simplemente carecen de una acción diabética que sí poseerían los betabloqueantes y diuréticos (y quizás en menor medida los antagonistas del calcio)^{33,31}. Solamente un ensayo contra placebo, el SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) ha presentado resultados en cuanto a diabetes "de novo": se encontró una mayor incidencia de diabetes en el grupo de tratamiento activo (con un diurético a menudo asociado a un betabloqueante)³⁴. Parece que han hecho observaciones similares en el ensayo MRC (Medical Research Council) de pacientes ancianos³⁵. En otros ensayos controlados con placebo en pacientes con riesgo cardiovascular elevado o insuficiencia cardíaca crónica (hipertensos o no), se ha observado también una menor incidencia de diabetes "de novo" en pacientes tratados con IECA³⁶⁻³⁸ o antagonistas de los receptores de la angiotensina³⁹, en comparación con los pacientes tratados con placebo (aunque muchos de estos estaban recibiendo tratamiento con diuréticos y betabloqueantes). Sin embargo, en el ensayo DREAM la administración de ramipril a pacientes con intolerancia a la glucosa no se asoció a una menor incidencia posterior de diabetes, en comparación con la administración de placebo (aunque de nuevo en el grupo de tratamiento activo muchos pacientes recibieron tratamientos con diuréticos y betabloqueantes)¹².

Como colofón señalar que un metaanálisis en el que se han incluido 22 ensayos con más de 160.000 participantes⁴⁰, ha estimado que la asociación más baja de los fármacos antihipertensivos con la diabetes "de novo" es la de los antagonistas de los receptores de la angiotensina y los IECA, seguidos de los antagonistas del calcio, el placebo, los bloqueadores beta y los diuréticos, en ese orden³⁴.

Se ha sugerido que la diabetes “de novo” relacionada con el tratamiento hipotensor podría no tener el mismo efecto pronóstico adverso que tiene la diabetes aparecida «espontáneamente», puesto que en los ensayos controlados los pacientes que han presentado diabetes no han tenido más morbilidad que los pacientes sin diabetes “de novo”²¹. Sin embargo, es bien conocido que las complicaciones cardiovasculares aparecen tras el inicio de la diabetes después de transcurrido un tiempo mayor que la duración habitual de los ensayos controlados y aleatorizados⁴⁰. En estudios observacionales a más largo plazo (16 a 30 años), la aparición de complicaciones cardiovasculares fue mayor en los pacientes que han presentado diabetes durante el tratamiento antihipertensivo predominantemente con diuréticos y/o betabloqueantes⁴¹⁻⁴⁵ (con la excepción del ensayo SHEP)³³. Ahora bien, los estudios de seguimiento a largo plazo no valoraron las complicaciones microvasculares, directamente relacionadas con la hiperglucemia; además, no se hicieron en condiciones controladas, lo cual implica la posible presencia de otros factores de confusión. De cualquier manera, la prudencia aconseja minimizar el riesgo de aparición de diabetes en los pacientes hipertensos hasta que estos interrogantes se respondan adecuadamente.

Aunque los betabloqueantes continúan siendo una opción para las estrategias iniciales y posteriores de tratamiento antihipertensivo, el conocimiento de estos riesgos aconseja ciertas limitaciones en su uso. Debería evitarse su empleo en los hipertensos con múltiples factores de riesgo metabólicos, como el síndrome metabólico y sus principales componentes, es decir, obesidad abdominal, glucemia en ayunas normal alta o alterada e intolerancia a la glucosa, trastornos que hacen que el riesgo de aparición de diabetes sea superior^{46,47}. Esto es aplicable también a los diuréticos tiazídicos, que tienen efectos dislipidémicos y diabetógenos cuando se emplean a dosis altas³¹. Por el contrario, betabloqueantes con acción simultáneamente vasodilatadora, como carvedilol y nebivolol, han demostrado tener escasos efectos sobre el metabolismo glucídico, presentando una menor incidencia de diabetes “de novo”, en comparación con los bloqueadores beta clásicos^{48,49}.

La combinación de diurético tiazídico y betabloqueante, pese a su efectividad hipotensora, empeora los efectos diabetogénos de cada fármaco por separado y por ello debería evitarse. Sin embargo, la combinación de una tiazida y un diurético ahorrador de potasio (amilorida, triamtereno o espironolactona) parece prevenir la intolerancia a la glucosa y reduciendo también la incidencia de diabetes asociada a la hipopotasemia inducida por las tiazidas^{50,51}.

HIPOLIPEMIANTES Y DIABETES

Aunque el estudio WOSCOP (West of Scotland Coronary Prevention Study) encontró una incidencia disminuida de diabetes mellitus entre los pacientes tratados activamente con pravastatina⁵². Sin embargo, otros ensayos clínicos aleatorizados contra placebo publicados posteriormente han encontrado resultados contradictorios sobre el riesgo de aparición de “diabetes de novo”⁵³⁻⁵⁸. Por ejemplo, en el estudio JUPITER el grupo tratado con rosuvastatina presentó una mayor incidencia de diabetes mellitus a lo largo del seguimiento⁵⁷.

Un metaanálisis publicado recientemente ha ofrecido nueva luz sobre este tema. Se incluyeron un total de 13 estudios con más de 91.000 pacientes en total. 2.226 pacientes tratados con inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA y 2.054 pacientes tratados con placebo presentaron diabetes “de novo”, es decir, el riesgo era un 9% mayor en los enfermos que recibieron estatinas, aunque el aumento de riesgo pudiera considerarse bajo (un caso por cada 255 pacientes tratados). En estas condiciones, los beneficios del tratamiento con esta clase de hipolipemiantes supera claramente el perjuicio teórico de desarrollar diabetes.

La dosis tampoco parece tener importancia puesto que en el estudio TNT (Treatment to New Targets) no hubo diferencia de incidencia de diabetes “de novo” entre los tratados con 10 mg y los que recibieron 80 mg de atorvastatina⁵⁹.

CONCLUSIONES

1. Debe considerarse en riesgo de desarrollar diabetes mellitus los pacientes con GBA o ISG, especialmente cuando presenten sobrepeso.
2. Por su mayor sencillez se recomienda la medición de glucemia basal al menos una vez al año en todos los pacientes mayores de 45 años que presenten GBA.
3. La dieta hipocalórica y el ejercicio físico son las medidas recomendadas para la prevención de la aparición de diabetes mellitus, pero precisan de un seguimiento cercano.
4. El tratamiento farmacológico es menos efectivo –salvo el caso de la rosiglitazona– que la modificación de los estilos de vida para la prevención de la enfermedad diabética.
5. No se recomienda el uso de fármacos salvo en casos seleccionados que acumulen varios factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus.

6. Debe seleccionarse adecuadamente el tratamiento antihipertensivo para reducir la incidencia de diabetes mellitus.
7. El posible riesgo de diabetes mellitus asociado al uso de estatinas no desaconseja su utilización en vista de sus indudables ventajas terapéuticas.

TABLA 1

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR DIABETES MELLITUS
Edad mayor o igual de 45 años
IMC > 25 kg/m ²
Antecedentes familiares de diabetes mellitus
Ausencia de ejercicio físico
Raza subsahariana y latinoamericana
ISG o GBA conocidas
Hipertensión arterial
Síndrome metabólico
Diabetes gestacional
Ovario poliquístico
Parto de niños con más de 4,5 kg de peso

TABLA 2

Estudio	n	Tipo de sujetos	Tratamiento
DPP	3224	ISG + obesidad	CEV vs CEV intensivo vs Metformina
DPS	552	ISG+obesidad	CEV vs CEV intensivo
STOP-NIDDM	1429	ISG o GBA+IMC> 25	CEV vs acarbosa
DA QUING	577	ISG	Control vs dieta±ejercicio
TRIPOD	235	Antecedentes de diabetes gestacional	Placebo vs troglitazona
XENDOS	3304	Síndrome metabólico	Xenical vs placebo
NAVIGATOR	952	ISG, FRCV	Nateglinida vs valsartan
DREAM	4000	ISG	Placebo vs Rosiglitazona vs ramipril

CEV: Cambio de estilos de vida. FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CD, et al: Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: the Hoorn Study. *JAMA* 2001; 285:2109–2113.
2. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowse GK, et al.: Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997; 46:701–710.
3. Duvnjak L, Duvnjak M. The metabolic syndrome -an ongoing story. *J Physiol Pharmacol.* 2009; 60 Suppl 7:19-24.
4. Stern MP, Williams K, Haffner SM: Identification of individuals at high risk of type 2 diabetes: do we need the oral glucose tolerance test. *Ann Intern Med.*
5. American Diabetes Association-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Prevention or delay of type II diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27 (Suppl, 1): s47-s54.
6. Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al; ERICE Cooperative Group. Prevalence, geographic distribution and geographic variability of major cardiovascular risk factors in Spain. Pooled analysis of data from population-based epidemiological studies: the ERICE Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61:1030-40.
7. Baena-Díez JM, Elosua R, Cano JF, Masiá R, Sala J, Marrugat J, et al. Waist circumference and impaired fasting glucose screening in a Mediterranean population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;86:e12-4.
8. Diabetes Prevention Research Group: Reduction in the evidence of type 2 diabetes with life-style intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393–403.
9. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al.: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343–1350.
10. Chiasson J, Gomes R, Hanefeld M. The Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM): an international study on the efficacy of and alpha-glucosidase inhibitors to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1998;21:1720-5.
11. Pan X, Li G, Hu Y, Wang J, Yang W, An Z. The Da Quing Study: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
12. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al: Preservation of pancreatic-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796–2803.
13. Kumanyika S, Jeffrey RW, Morabia A,. Obesity prevention: the case for action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:425-36.
14. NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer B, Hua et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2010;362:1477-90.
15. NAVIGATOR Study Group, Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2010;362:1463-76.
16. DREAM Trial Investigators; Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med.* 2006;355:1551-62.
17. National Institutes of Health: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res* 6 (Suppl. 2):51S–209S, 1998.
18. NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health: Physical activity and cardiovascular health. *JAMA* 276:241–246, 1996.
19. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J.* 1991;121:1268-73.

20. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk-factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
21. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2006;24:3-10.
22. Hypertension Detection, Follow-up Program. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection, Follow-up Program. *N Engl J Med*. 1982; 307:976-80.
23. The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-97.
24. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, et al. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-convertingenzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348:583-92.
25. Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Phillips RA, et al. AASK Study Group. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis*. 2006;48:739-5.
26. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21:875-86.
27. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, Fyhrquist F, et al. LIFE Study Group. 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.
28. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens*. 2003;21:1563-74.
29. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, De Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomized 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;356:366-72.
30. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlöf B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and betablockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359–365.
31. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805–2816.
32. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022-31.
33. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2006;24:3-10.
34. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens*. 2004;22:1453-8.
35. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. SHEP Collaborative Research Group. Longterm effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol*. 2005;95:29-35.
36. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007; 369:201-7.

37. The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;351:2058-68.
38. Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E; Studies of Left Ventricular Dysfunction. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:705-8.
39. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolffenbuttel BH, et al. HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA.* 2001;286:1882-5.
40. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003;362:759-66.
41. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller LH, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation.* 2002;105:132-7.
42. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension.* 1999;33: 1130-4.
43. Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *BMJ.* 2003;326:681.
44. Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L. Intervention Trial Research group. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care.* 2003;26:848-54.
45. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension.* 2004;43: 963-9.
46. Almgren T, Willemssen O, Samuelsson O, Himmelmann A, Rosengren A, Anderson OK. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from 20 years follow up. *J Hypertens.* 2007; 25: 1311-7.
47. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlof B, et al; for the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens.* 2002;20:1879-86.
48. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, et al. VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens.* 2006; 24:1405-12.
49. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heartfailure Data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart.* 2007.
50. Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens.* 2006;24:1397-403.
51. Helderan JH, Elahi D, Andersen DK, Raizes GS, Tobin JD, Shockey D, et al. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes.* 1983;32:106-11.
52. Conn JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N Engl J Med.* 1965;273:1135-43.
53. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357-62.
54. Keech A, Colquhoun D, Best J, et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose—results from the LIPID trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 2713-21.

55. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
56. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, for the Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–16.
57. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
58. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248–61.
59. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet*. 2010; 375: 745-752.
60. Shepherd J, Breazna A, Barter P, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes. The treating to new targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1220–26.