

# Diabetes mellitus tipo 2 y riesgo cardiovascular. Un modelo de arteriosclerosis precoz y acelerada

María Concepción García Calzado

Unidad de Endocrinología. Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz. España.

---

La arteriosclerosis es una enfermedad propia de nuestro tiempo, y su expresión clínica es la enfermedad cardiovascular (ECV). Aunque conocida desde hace mucho tiempo, no es hasta finales del siglo XX cuando comienza a ser considerada como un grave problema de salud pública. La ECV se inicia en la infancia, permanece silente durante muchos años y se manifiesta clínicamente en la edad adulta, cuando las lesiones arteriales producen síntomas isquémicos como consecuencia del estrechamiento de la luz vascular o por el desprendimiento de trombos desde una placa complicada. La ECV es la principal causa de morbimortalidad en los países occidentales, y la cardiopatía isquémica, la enfermedad vascular periférica y la enfermedad cerebrovascular son los procesos más frecuentes. Es responsable de una de cada 3 muertes en estos países, y en España más del 36% de todas las muertes se deben a ella; la lesión causante es la placa de ateroma, y en su génesis intervienen de forma decisiva los llamados factores de riesgo cardiovascular, dentro de los cuales está la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La DM2 es una enfermedad muy frecuente que se caracteriza por la elevación de los valores de glucemia y la presencia de insulinoresistencia (IR). La anomalía básica de la DM2 es la IR, alteración muy precoz de la diabetes, que aparece muchos años antes de que tenga lugar la hiperglucemia, gracias a la hiperinsulinemia compensadora. La DM y la IR, además de causar hiperglucemia, producen elevación de la presión arterial, dislipemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, obesidad, microalbuminuria (MA) y aumento del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), alteraciones todas ellas comprendidas dentro del síndrome

metabólico (SM) y que incrementan el riesgo de ECV. La DM2 afecta del 6 al 10% de la población general, y la mitad de los casos están sin diagnosticar<sup>1</sup>; constituye el 90% de todos los casos de diabetes, y su prevalencia aumenta con la edad, el grado de obesidad y el sedentarismo, con una clara asociación entre ECV y DM2. La DM2 es un factor de riesgo mayor e independiente de mortalidad por ECV<sup>2</sup>; de hecho, el 80% de los fallecimientos de pacientes con DM se deben a sus complicaciones macrovasculares, y, dentro de ellas, a la cardiopatía isquémica. La presencia de DM duplica el riesgo de infarto de miocardio en varones y lo triplica en mujeres, al mismo tiempo que acelera la evolución natural de dicha enfermedad<sup>3</sup>. Además, los pacientes con DM2 tienen un mayor riesgo de infarto de miocardio que los no diabéticos con infarto previo. La hiperglucemia crónica por sí sola no parece ser la causa, y hoy se considera que el conjunto de factores de riesgo que se asocian a la diabetes, combinados con la hiperglucemia, dan lugar a esta elevación del riesgo. Por ello, el National Cholesterol Education Program (NCEP)<sup>4</sup> considera a la DM como "equivalente de riesgo de enfermedad coronaria" y aconseja tratar a los pacientes diabéticos como a los no diabéticos que han tenido un infarto previo. El UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS)<sup>5</sup> demostró que la reducción del 0,9% en los valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) en la DM2 de más de 10 años de evolución se asociaba a una disminución no significativa del 16% del riesgo de infarto de miocardio, y que un control metabólico intensivo era capaz de reducir las complicaciones microvasculares de la diabetes, y no estaba tan claro que lo hiciera con las macrovasculares. Estudios recientes sugieren que el tratamiento combinado de la hiperglucemia, la hipertensión arterial (HTA) y la dislipemia, de forma intensiva, reduce un 55% el riesgo relativo de episodios cardiovasculares en pacientes DM2 con MA<sup>6</sup>.

---

Correspondencia: Dra. M.C. García Calzado  
C/ Fernández Ballesteros, 2, 11-C. 11009 Cádiz. España.  
Correo electrónico: mcgarciaalzado@telefonica.net

Las lesiones ateroscleróticas de los diabéticos son iguales a las del resto de la población, pero son más frecuentes, de aparición más temprana, de mayor extensión, de evolución más rápida, con poca sintomatología y de peor pronóstico. La DM, a causa de la hiperglucemia crónica, actúa sobre la patogenia de la aterosclerosis y favorece la disfunción endotelial a través del estrés oxidativo. Éste reduce la síntesis de óxido nítrico y de prostaciclina por las células endoteliales, lo que provoca disminución de la vasodilatación endotelial, favorece que las lipoproteínas de baja densidad (LDL) entren en el espacio subendotelial y se oxiden, y facilita la adhesión de los monocitos y su interiorización en la pared vascular, a través de la expresión de moléculas de adhesión vascular. Aumenta la adhesión y la agregación plaquetaria, así como la proliferación y la migración de las células musculares lisas (CML) y de los fibroblastos, e incrementa los factores trombogénicos, como el factor tisular y el PAI-1. Por último, la hiperglucemia eleva la expresión de colágeno IV y de fibronectina en las células endoteliales e incrementa la producción de sustancias vasoconstrictoras, como la endotelina I, que aumentan aún más el tono vasomotor, todo lo cual contribuye al inicio de la placa de ateroma<sup>7</sup>. La DM2 se asocia frecuentemente a la HTA. Alrededor del 75% de los diabéticos tienen una presión arterial  $\geq 130/80$  mmHg o usan algún tipo de antihipertensivo. Según el UKPDS<sup>8</sup>, la normalización de la presión arterial disminuye el riesgo de enfermedad coronaria independientemente del tipo de fármaco utilizado, y en el 60% de los pacientes con DM2 es necesaria la asociación de más de un fármaco para su control. Por otra parte, se ha demostrado<sup>9</sup> que la reducción de la presión arterial diastólica  $< 80$  mmHg en pacientes con DM2 disminuye en el 51% los episodios cardiovasculares, incluyendo infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular, lo que indica la necesidad de tratar de forma intensiva la HTA. La asociación de HTA a otras alteraciones metabólicas, como IR, obesidad, hiperlipemia, etc., propias del SM, aumenta el riesgo de complicaciones de forma exponencial. La etiología de la HTA asociada a la DM2 no está aún suficientemente aclarada. Parece más relacionada con el sedentarismo, la obesidad y la edad, que con la nefropatía diabética. No obstante, existen datos que sugieren que la hiperinsulinemia derivada de la IR puede estar involucrada en la patogenia de dicha HTA. Así, se ha podido constatar que la HTA está presente con frecuencia en el momento del diagnóstico de la diabetes en el 40% aproximada-

mente de los pacientes, que existe hiperinsulinemia en etapas precoces de la DM2 y que el hiperinsulinismo y la IR se asocian a la HTA, independientemente de la edad y de la presencia o no de obesidad.

Asimismo, es conocido que la IR y el hiperinsulinismo alteran el metabolismo lipídico. La dislipemia clásica de la DM se caracteriza por una elevación moderada de los triglicéridos contenidos en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), valores normales o ligeramente aumentados de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), con predominio de LDL pequeñas y densas con alto poder aterogénico (fenotipo B de las LDL), una reducción del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), elevación de la apolipoproteína B (apo B) y del colesterol no HDL<sup>10</sup>. Además, el cLDL de los pacientes con DM2 experimenta glucosilaciones y oxidaciones que le confieren un alto poder aterogénico. La prevalencia de hipercolesterolemia es similar a la de la población en general, mientras que la hipertrigliceridemia moderada y la disminución del cHDL es de 2-4 veces superior en la DM2. El UKPDS puso de manifiesto que la elevación del cLDL aumentaba el riesgo coronario y su reducción lo disminuía, independientemente del fármaco utilizado. Un reciente metaanálisis prospectivo encuentra que por cada mmol/l que se reduce el cLDL, disminuye el riesgo coronario en el 23% y el de ictus en el 17%<sup>11</sup>. Por otro lado, la reducción de los valores de triglicéridos en la DM2 se acompaña de una disminución del riesgo de episodios cardiovasculares y de infartos no mortales<sup>12</sup>, y por último, estudios epidemiológicos y de intervención sugieren que las concentraciones de apo-B y de colesterol no HDL (colesterol total - cHDL) son mejores predictores de episodios cardiovasculares que la determinación de cLDL<sup>13</sup>.

También se conoce desde hace tiempo que la obesidad se asocia a IR e hiperinsulinismo. Más del 80% de los diabéticos es obeso, y entre el 50 y el 60% de los obesos presenta intolerancia a la glucosa. Estudios prospectivos establecen que los pacientes con obesidad central tienen una mayor incidencia de DM2, HTA, aumento de las VLDL y del cLDL, con disminución del cHDL, factores de riesgo cardiovascular que se engloban dentro del SM. Además, parece que la distribución de la grasa corporal desempeña un importante papel en el desarrollo de la IR. Su localización preferente en la zona abdominal o central se asocia en no obesos a IR y en obesos al desarrollo de intolerancia a la glucosa. Esto se debe a que el tejido adiposo intra-

abdominal, al tener menos receptores insulínicos que betaadrenérgicos, tiene mayor actividad lipolítica, por lo que el hígado está más expuesto a altas concentraciones de ácidos grasos libres (AGL). Éstos provocan un aumento de la producción hepática de glucosa y una disminución del aclaramiento de insulina, favoreciendo la hiperinsulinemia. Hoy sabemos que el tejido adiposo no sólo secreta AGL, que contribuyen a la dislipemia, a la esteatosis y a la lipotoxicidad, sino que este órgano es también un activo sistema endocrino y paracrino que puede secretar hormonas, citocinas, factores de crecimiento y otras sustancias bioactivas, englobadas bajo el nombre de adipocitocinas (PAI-1, factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ], leptina, interleucinas y adiponectina), implicadas en la patogénesis de la IR. Muchas de las alteraciones metabólicas asociadas con la obesidad pueden deberse a modificaciones en la secreción de estas citocinas<sup>14-16</sup>.

Otro predictor independiente de riesgo cardiovascular es la microalbuminuria, considerada además como un indicador de disfunción endotelial renal. Se asocia frecuentemente a otros factores de riesgo, como la obesidad central, la IR, al descenso del cHDL, al incremento de los triglicéridos, HTA sistólica, disfunción endotelial, y está presente en el 20 al 30% de los pacientes con DM2. Su presencia aumenta la mortalidad cardiovascular de 2 a 4 veces en estos pacientes, si bien se desconocen los mecanismos por los que esto ocurre, aunque se sugiere que podrían estar relacionados con la IR<sup>17</sup>. Por otra parte, la DM, a través de la IR, produce alteraciones de la coagulación y de la fibrinólisis. Aumenta la actividad coagulante o trombogénica, por disminución de la actividad de la antitrombina III, por la elevación del fibrinógeno, y de los factores de la coagulación V, VII activado, VIII o factor de Von Willebrand, y X. Disminuye la fibrinólisis al incrementar el PAI-1, reduce el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y, por tanto, del plasminógeno, lo que favorece el desarrollo de la arteriosclerosis y de ECV<sup>18</sup>. Además, los diabéticos presentan un aumento de la adhesividad y agregabilidad plaquetaria, así como de la formación de prostaglandinas y tromboxano A<sub>2</sub>, que aceleran el desarrollo de la placa de ateroma y favorecen la aparición de trombosis. Por último, los marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina (IL) 1 y 6, el TNF- $\alpha$ , la leptina, el PAI-1, la angiotensina y el fibrinógeno, están elevados en los pacientes con DM. La PCR es un marcador inespecífico extremadamente sensible de inflamación y de daño tisular, que amplifica la respuesta inflamato-

ria por estimulación de la producción de TNF- $\alpha$ , IL-1 y de PAI-1. Numerosos estudios señalan que es un importante marcador de riesgo de ECV, predictor independiente del desarrollo de enfermedad coronaria y de la incidencia de la DM<sup>19</sup>.

De todo lo anterior se deduce que los pacientes con DM2 (que frecuentemente se asocia a otros factores de riesgo cardiovascular) tienen un riesgo más elevado de morbimortalidad por ECV que la población general, y la DM2 puede ser considerada como un modelo precoz y acelerado de enfermedad aterosclerótica. Actualmente existen evidencias suficientes de que el cambio de estilo de vida y la intervención farmacológica pueden prevenir el desarrollo de la ECV en diabéticos. El documento de consenso realizado en 2006 por el grupo de trabajo de DM y ECV de la Sociedad Española de Diabetes considera a la DM como un equivalente coronario de riesgo cardiovascular y como tal debe ser abordada desde el punto de vista de prevención y tratamiento. El documento recoge los principales factores de riesgo cardiovascular asociados con la DM2, y recomienda, desde el punto de vista preventivo, la instauración de la dieta mediterránea equilibrada, hipocalórica y baja en grasas, así como la realización de ejercicio físico aeróbico de forma regular, al mismo tiempo que establece los valores glucémicos, lipídicos y de presión arterial a partir de los cuales se debe iniciar la intervención farmacológica, y el tipo de tratamiento que debe seguirse<sup>20</sup>.

## Bibliografía

1. Goday A, Carrera MJ, Puig de Dou J, Flores de Roux J, Chillaron JJ, Cano JF. Magnitud del problema: Epidemiología del síndrome metabólico y de la diabetes tipo 2 en España. *Av Diabetol*. 2005; 21:63-70.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentword D. Diabetes, other risk factors, and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
3. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J*. 1985;110:1100-7.
4. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *Circulation*. 2002;106: 3143-421.
5. Turner RC, Holman RR, Cull CA, et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33): UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1998;352:837-53.
6. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
7. Deedwania PC, Fonseca VA. Diabetes, prediabetes, and cardiovascular risk: Shifting the paradigm. *Am J Med*. 2005;118:939-47.
8. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317:703-13.

9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet.* 1998; 351:1755-62.
10. Haffner SM. The insulin resistance syndrome revisited. *Diabetes Care.* 1996;19:275-7.
11. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Colesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-78.
12. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. The FIELD Study Investigators. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9,795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1849-61.
13. Jiang R, Schultze MB, Li T, et al. Non HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:1991-7.
14. Recasens M, Ricart W, Fernandez Real JM. Obesity and inflammation. *Rev Med Univ Navarra.* 2004;48:49-54.
15. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res.* 2004; 12:180-6.
16. Vega GL. Obesity and the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2004;29:47-54.
17. Donnelly R, Yeung JM, Manning G. Microalbuminuria: a common, independent cardiovascular risk factor, especially but not exclusively in type 2 diabetes. *J Hipertens.* 2003;Suppl 21:S7-12.
18. Mavri A, Alessi MC, Juhan-Vague I. Hypofibrinolysis in the insulin resistance syndrome: implication in cardiovascular disease. *J Intern Med.* 2004;255:448-56.
19. Rosenberg DE, Jabbour SA, Goldstein BJ. Insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk: approaches to treatment. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2005;7:642-53.
20. Grupo de Trabajo "Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular", de la Sociedad Española de Diabetes. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del grupo de trabajo Diabetes mellitus y Enfermedad cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes 2006. *Clin Invest Arterioscl.* 2007;19: 147-52.