

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina**



**CAUSAS PRINCIPALES DE MORTALIDAD
PRECOZ Y EXCESO DE MORTALIDAD EN LA
POBLACIÓN DIABÉTICA ESPAÑOLA: ESTUDIO
DE COHORTE DRECE III.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Nieves Rodríguez Pascual

Bajo la dirección de los doctores

Ángel del Palacio Pérez-Medel
Agustín Gómez de la Cámara
Daniel Fernández-Bergés Gurrea

Madrid, 2011

ISBN: 978-84-694-1429-3

© Nieves Rodríguez Pascual, 2010

pacientes se reducía en un 30%. La prevalencia de mortalidad por causa cardiaca se incrementó de 2 a 3 veces en hombres y más de 5 veces en mujeres comparándolo con la población general.

El ensayo clínico MRFIT (64) demostró que la mortalidad cardiovascular fue 5 veces mayor en diabéticos que los individuos sin dicha condición. En aquellos, la severidad y la extensión de la enfermedad macrovascular eran también mayores.

Por otro lado, hay numerosos estudios que demuestran la asociación de la hiperglucemia, en ausencia de diabetes clínicamente diagnosticada, con el incremento de riesgo por ECV (65-69). Entre ellos destacan los estudios DECODE (70, 71), Framingham (60, 72) y Rancho Bernardo (73). De este modo, Anderson et al (74) indicaron que la media de la glucemia basal se relacionaba de manera independiente tanto con la mortalidad total, como con la cardiovascular y con la enfermedad isquémica cardíaca. Sus resultados fueron similares a los obtenidos en el estudio DECODE (75), en el cual se realizó un seguimiento durante 11 años a unos 2900 hombres y mujeres, obteniendo una mayor incidencia de mortalidad total y por ECV en aquellos individuos con los niveles más elevados de glucemia basal. El estudio UKPDS 35 (76) en el que se siguieron durante 10 años a 4285 diabéticos tipo 2 y se midieron la hemoglobina glucosilada (HbA1c), pusieron de manifiesto que por cada 1% de descenso de la HbA1c se reducía en un 14% la incidencia de IAM fatal y no fatal. En el estudio San Antonio Heart (77) con un seguimiento durante 8 años a 4875 individuos, los diabéticos con el más alto cuartil para la glucemia basal tenían un riesgo de mortalidad por ECV 4.7 veces más alto que para aquellos con cuartiles 1 y 2, permaneciendo este incremento tras un ajuste por otros FR potenciales. Los datos del estudio de cohorte Rancho Bernardo (78) mostraron que la prevalencia de IAM y de ACV se correlacionaban positivamente con los niveles de glucemia, tanto en hombres como en mujeres.

Todo este cuerpo de evidencia ha hecho que la hiperglucemia emerja como uno de los posibles responsables directos del exceso del riesgo de enfermedad cardiovascular en la diabetes. Estas afirmaciones derivan de los resultados de estudios prospectivos en individuos estratificados según sus niveles de glucemia basal. Por lo tanto, la evidencia apunta a un continuo riesgo de ECV dependiente de los niveles de glucosa a través de un espectro que transcurre desde la normalidad hasta la DM, pasando por una intolerancia a la glucosa. Pero a pesar de la importancia que debe darse a la hiperglucemia, no se debe omitir que la arteriosclerosis de la diabetes es de etiología múltiple y los principales FR se agrupan constituyendo el síndrome metabólico o el síndrome de resistencia a la insulina. Las relaciones entre la DM y/o hiperglucemia crónica con la dislipemia, la hipertensión, la microalbuminuria y la obesidad se explicará en profundidad en el apartado: agrupación de distintos FR. De ello se deriva que el enfoque tradicional de la terapia que enfatiza el control glucémico limitándose a las complicaciones microvasculares carezca de un beneficio establecido en las complicaciones macrovasculares (79).

Beckman et al. (25) llevaron a cabo una interesantísima revisión de la arteriosclerosis y la diabetes, concluyeron que el entendimiento de la arteriosclerosis en la DM y el establecimiento de una terapéutica guiada por la evidencia emergente deberían servir para mejorar los resultados en este grupo de pacientes. Los resultados obtenidos apoyaron el uso de estrategias agresivas en el manejo de la arteriosclerosis por encima del diagnóstico de la misma, para minimizar el riesgo de mortalidad y morbilidad por enfermedad cardiovascular. De hecho, la ADA en el año 2008 (11) publicó tanto las recomendaciones como las pautas de prevención y manejo de las complicaciones diabéticas. Para ello hizo hincapié en el cribado, diagnóstico y objetivo de control de la HTA, dislipemia y tabaquismo. También, aportó las directrices de cribado, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cardiovascular, la nefropatía, retinopatía y neuropatía.

Se concluye que los principales FRCV presentes en la DM se imbrican constituyendo el síndrome metabólico, que aboca en una acelerada arteriosclerosis cuya expresión clínica es la enfermedad macro y microvascular de los pacientes diabéticos.

2.10 Expresión clínica de la macroangiopatía diabética: enfermedad arterial coronaria, arteriopatía diabética y enfermedad cerebrovascular

2.10.1 Enfermedad arterial coronaria

La expresión clínica de la enfermedad coronaria o coronariopatía la constituye el ángor estable y el síndrome coronario agudo que incluye: el ángor inestable, IAM con onda Q e IAM sin onda Q.

Tal y como se ha indicado en el apartado anterior, la principal causa de morbi-mortalidad de los diabéticos son las ECV y dentro de estas la enfermedad arterial coronaria la que contribuye con la mayor parte. Estos pacientes tienen entre 2 y 4 veces incrementado el riesgo de enfermedad coronaria (80). Hay estudios que demostraron el mayor riesgo de muerte por coronariopatía entre la población diabética, tales como el estudio finlandés dirigido por Haffner et al. (81), en el que estudiaron la incidencia de un primer infarto o muerte de los diabéticos frente a los no diabéticos, siendo el resultado para cada subgrupo de 20% y de 3.5 % respectivamente. A pesar de sus errores metodológicos, concluyeron que los pacientes diabéticos sin IAM previo tenían el mismo nivel de riesgo para un subsiguiente evento coronario que aquellos individuos no diabéticos supervivientes de un IAM previo. Iguales resultados obtuvieron Koskinen et al (37) en un estudio de cohorte de grandes dimensiones de la población finlandesa.

En el estudio “The Determinants of Myocardial Infarction Onset Study” (82) demostraron que la DM tenía 2 veces mayor mortalidad a largo plazo tras un IAM y revelaron que incluso tras ajustar por todos los factores de riesgo, esta permanecía como un significativo factor de riesgo (FR) para las enfermedades coronarias, cerebral y vascular periférica.

La DM empeora los desenlaces del síndrome coronario agudo a largo y corto plazo, aumentando las complicaciones intrahospitalarias, elevando el riesgo de mortalidad hasta un 57% según datos del estudio OASIS (83). Los diabéticos tienen un pronóstico adverso a largo plazo tras sufrir un IAM, incluyendo el incremento en las tasas de reinfarto, insuficiencia cardiaca congestiva y muerte (83).

2.10.2 Enfermedad periférica arterial o arteriopatía periférica:

La expresión clínica de la enfermedad arterial periférica o arteriopatía periférica está constituida por la claudicación intermitente, las úlceras vasculares y su consecuencia más grave, las amputaciones de miembros inferiores de origen no traumático.

La evidencia epidemiológica confirma la asociación entre la diabetes y el incremento de prevalencia de la enfermedad arterial periférica (EAP), con tasas entre 2 y 4 veces más elevadas entre los diabéticos (84). La diabetes produce cambios en la naturaleza de esta entidad clínica, por ello, presentan con más frecuencia soplos femorales y ausencia de pulsos pedios (85), así como tasas de alteración del índice tobillo-brazo que oscilan entre un 11.9% hasta un 16% (86, 87). Asimismo, la duración y la severidad de la diabetes se correlaciona con la incidencia y la extensión de la EAP (88) y presentan con más frecuencia enfermedad oclusiva por calcificación de la arteria infrapoplítea que aquellos sin diabetes (88). En el estudio Hoorn (89) se examinaron las tasas de EAP entre distintos grupos

con diferentes rango de niveles de glucosa (desde niveles normales hasta la diabetes): el 7% de la prevalencia de alteraciones en el índice de presión arterial tobillo-brazo lo presentaban individuos con una glucemia normal, pero se elevaba hasta el 20,9% para aquellos con alteraciones de la glucemia. Por tanto, el mal control de la glucemia es uno de los factores de riesgo así pues, por cada 2% de aumento de la HbA1c se multiplica el riesgo de úlcera en extremidades inferiores por 1,6 y el de amputación por 1,5.

Igualmente, los pacientes diabéticos desarrollan con más frecuencia formas sintomáticas de EAP (90), siendo esta entidad la principal causa de amputaciones no traumática de las extremidades inferiores, aumentando con la edad (91).

2.10.3 Enfermedad cerebrovascular:

Enfermedad cerebrovascular es el nombre dado al conjunto de alteraciones focales o difusas de la función neurológica de origen eminentemente vascular (hemorrágico o isquémico), sin consideración específica de tiempo, etiología o localización. El espectro de la enfermedad es muy amplio y heterogéneo, por lo que hay que tener esquemas de diagnóstico y manejo bien definidos para cada subgrupo y cada momento de la enfermedad. De este modo, el término "ictus" o ACVA (accidente cerebrovascular agudo) se utiliza para referirse de forma genérica al infarto cerebral, hemorragia intracerebral o hemorragia subaracnoidea.

La diabetes afecta de modo adverso a la circulación arterial cerebrovascular, semejante a sus efectos en la circulación coronaria y en las extremidades inferiores. De hecho, estos pacientes son los que tienen más arteriosclerosis en el territorio carotídeo externo (92). La prevalencia de DM es de 1,5 a 4 veces mayor entre los individuos que sufren un accidente cerebrovascular agudo (ACVA) (93) (64, 94-96) habiendo una

relación directa entre esta entidad y el peor control glucémico. Incluso, llega a ser hasta 10 veces mayor entre la población diabética menor de 55 años (97, 98). La DM afecta también a los desenlaces de la enfermedad cerebrovascular, de este modo, aumenta el riesgo de demencia relacionado con el ACVA en más de 3 veces (99), duplica el riesgo de recurrencia (100) e incrementa la mortalidad total y la causada por ACVA (101), sin olvidar el enorme peso que dichos padecimientos provocan en la calidad de vida de estos pacientes.

2.11 Expresiones clínicas de la microangiopatía diabética: nefropatía, oftalmopatía y neuropatía diabéticas

Se denomina complicaciones microvasculares o microangiopatía diabética a aquellos cuadros en los que hay un predominio de la afectación de la microcirculación, destacando entre las mismas: la neuropatía, la nefropatía y la oftalmopatía diabéticas. Estas dos últimas son las más importantes, siendo la duración de la diabetes el principal factor de riesgo, pues sin hiperglucemia no existirían ambas entidades clínicas.

Las alteraciones morfológicas que se producen en la microangiopatía se agrupan en: engrosamiento de la membrana basal capilar, glucosilación de sus componentes estructurales, depósito de diversas proteínas plasmáticas y una disminución de la electronegatividad de la membrana. En resumen, estas alteraciones funcionales comportan el aumento del flujo sanguíneo capilar, la alteración de la autorregulación microvascular, el aumento de la permeabilidad capilar, y las alteraciones hemorreológicas tales como la disminución de la deformación eritrocitaria, el aumento de la agregabilidad plaquetaria, el aumento de factores de la coagulación y la disminución de factores fibrinolíticos. Se han propuesto varias hipótesis fisiopatológicas que intentan explicar la génesis de la lesión microvascular,

pero no se abordarán en detalle por no tratarse de uno de los objetivos de esta tesis.

Goday (34) ha llevado a cabo una interesante revisión de las complicaciones microvasculares y ha remarcado que en España existen escasos estudios epidemiológicos sobre dichas complicaciones crónicas. Ha concluido que esos estudios poseían dos problemas fundamentales, uno de ellos derivado de la dificultad para establecer con exactitud la definición de caso debido tanto a las diferencias como a la complejidad de los distintos métodos diagnósticos. Y el otro, debido a que la mayoría de ellos no se habían realizado sobre una base poblacional bien definida geográficamente, sobre un registro de diabéticos o a partir de una cohorte, sino en función de los pacientes que recibían asistencia en el centro participante del estudio, introduciéndose con ello, sesgos y variables de confusión difíciles de corregir y/o controlar.

2.11.1 Nefropatía diabética (ND):

Se define como tal la afectación renal en el paciente diabético con una proteinuria superior a 300 mgr/día en ausencia de otra patología renal. Esta entidad clínica consta de varios estadios que abocan en la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT).

La nefropatía es una de las complicaciones más severas de la enfermedad diabética, siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, la asociación entre éstas y el daño renal se ha documentado extensamente en estos pacientes, particularmente por ECV, observándose esta complicación entre el 25-45% de los diabéticos (102-104). En los últimos años, esta alta prevalencia se ha reducido en los hospitales de excelencia con la mejoría del tratamiento médico (105-108).

La historia natural de la ND difiere según el tipo de diabetes, 1 y 2 (109, 110), principalmente porque en el tipo 2, la ND puede detectarse incluso antes de que se diagnostique la propia diabetes. Los primeros signos de esta entidad aparecen tras 5-10 años de evolución, y a partir de entonces, la incidencia aumenta considerablemente, alcanzando un pico a los 15-18 años para después disminuir, con lo cual el riesgo no es constante. Se sabe que el riesgo relativo de padecer insuficiencia renal es 25 veces superior entre los sujetos diabéticos y que entre el 30 y el 50% de estas personas, con una evolución de la enfermedad de unos 10 a 20 años, presenta algún grado de afección renal. Pero hay que tener en cuenta que es raro tanto que aparezca nefropatía con menos de 10 años como después de 30 años de evolución si previamente no hubo indicios de dicha complicación.

Pero no todos los pacientes diabéticos van a desarrollar ND ni la duración de la diabetes explica totalmente el desarrollo de ésta, existiendo una población genéticamente susceptible con claras diferencias raciales (111). En la actualidad la discrepancia se explica, en parte, por los factores de riesgo modificables, sobre los que se puede actuar, prevenir y tratar. Entre ellos se encuentra la HTA, la microalbuminuria, la hiperglucemia, la dislipemia (112-115), el tabaquismo (116) y la obesidad. La HTA es el factor determinante más importante tanto por su riesgo de ND como por su relevancia en el tratamiento. Prácticamente en todos los estudios se observa una clara asociación entre el nivel de la presión arterial, incluso antecedentes familiares de HTA, y el desarrollo de ND (117, 118). Así pues, la reducción efectiva de la presión arterial, especialmente inhibiendo o bloqueando la angiotensina II, reduce el deterioro de la función renal y la proteinuria (113-115,119-125).

Bo, et al (126) realizaron un estudio para valorar el daño renal en los diabéticos y si este era un fuerte predictor de la mortalidad. Observaron que muchos estudios tenían tamaños muestrales de menos de 500 individuos incluyendo diabéticos tipo 1 y 2, y que no había estudios que hubieran

considerado la comorbilidad preexistente, tales como cáncer, cirrosis o EPOC, los cuales, tienen un importante impacto en la mortalidad. Cuando las enfermedades preexistentes y condiciones mórbidas conocidas fueron tomadas en cuenta, encontraron que el daño renal tenía un fuerte poder predictor de mortalidad entre los pacientes tipo 2, siendo responsable de un 240% de incremento en el riesgo de muerte en ambos sexos y aumentando en pacientes con daño renal más severo. Y los distintos grados de severidad se asociaron positivamente con otras condiciones adversas (126).

Por otro lado, los estudios prospectivos de cohorte (127), confirman la microalbuminuria como un fuerte predictor de nefropatía, siendo la presión arterial el factor de riesgo más importante y modificable en su progresión.

La ND constituye la primera causa de insuficiencia renal terminal (128) con requerimiento de tratamiento sustitutivo renal (TSR) y supone la primera causa de inclusión en programas de hemodiálisis en España. En la actualidad, más de un tercio de los pacientes diabéticos padecen dicha entidad. Los datos sobre la población española del informe anual de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología del año 2002 (129), muestran que esta enfermedad está presente entre el 3 y el 35% de los pacientes diabéticos tipo 2, variando según las distintas Comunidades Autónomas. A este respecto, se han realizado varios estudios sobre la prevalencia de las distintas fases de la nefropatía diabética (130, 131), así, la de microalbuminuria en las muestras de orina estudiadas fue del 13% para la DM1 y del 23% para la DM2; la de macroproteinuria fue del 4,6 al 5%, y la de insuficiencia renal del 4,8 al 8,4% respectivamente (130-135).

Los Documentos de Consenso 1997 y 2002 establecen que la creatinina plasmática igual o superior a 1,4 mg/dl en varones y 1,3 mg/dl en mujeres (filtrado glomerular calculado inferior a 70 ml/minutos), indican el inicio de una situación habitualmente irreversible, con un declinar progresivo de la función renal (128).

La insuficiencia renal terminal, por tanto, se establece como un importante problema de salud pública a nivel mundial. El aumento de su prevalencia se debe a un incremento de prevalencia de la DM y a una menor mortalidad por hipertensión y por enfermedad cardiovascular porque muchos de estos pacientes reciben tratamiento (136), los enfermos viven más y lo suficiente como para desarrollar nefropatía e IRT. El pronóstico de los diabéticos en tratamiento sustitutivo es peor que el de los no diabéticos en igual situación, probablemente porque cuando los diabéticos empiezan a dializarse ya tienen patología cardiovascular significativa (137).

En conclusión, estos hallazgos son relevantes para la planificación de la salud pública, subrayando la necesidad de prevención y agresividad de los tratamientos en las complicaciones renales de los DM tipo 2.

2.11.2 Oftalmopatía diabética:

Se denomina oftalmopatía diabética al grupo de manifestaciones oculares secundarias a la diabetes. De entre todas ellas, las más importantes son la retinopatía, única complicación diabética patognomónica, y la maculopatía. El tiempo de evolución de la enfermedad es el mejor predictor de la aparición de la misma, de hecho que tras 20-30 años de evolución, el 95% de los diabéticos van a presentar alguna manifestación de la retinopatía diabética (RD) (79).

Por otro lado, hay que tener en cuenta que la existencia única de microalbuminuria implica ya un riesgo elevado de desarrollarla. Del mismo modo, la existencia de retinopatía apunta hacia la presencia de una nefropatía diabética, sin obviar que el factor involucrado en ambas complicaciones es la HTA.

Respecto a la clínica, esta entidad puede dividirse en distintos estadios, a veces difícil de realizar por tratarse de un proceso evolutivo, RD no proliferativa precoz, RD no proliferativa avanzada y la RD proliferativa,

esta última se caracteriza por la formación de neovasos. Además de estos estadios, se puede encontrar la maculopatía diabética en la que se observa un edema con engrosamiento de toda el área macular que justifica la pérdida de agudeza visual central, permaneciendo estable la visión periférica. Dicha entidad es la causa más frecuente de ceguera legal por RD, diferente de la ceguera total. Este último término se refiere a aquella pérdida de visión binocular a partir de 20/200 de agudeza visual, o un campo visual menor de 20 grados.

Los datos epidemiológicos explican la magnitud de esta entidad. En primer lugar, subrayar que la RD es la primera causa de ceguera en los Estados Unidos y la segunda en España (136). Los datos de la Organización Nacional de Ciegos de España (ONCE) nos informan que entre sus afiliados la DM es la tercera patología causante de deficiencia visual. La retinopatía simple se desarrolla a lo largo de toda la vida mientras que la proliferativa tiene un patrón de incidencia similar al de la nefropatía. Así pues, un 10-18% de los diabéticos con retinopatía simple evoluciona a proliferativa al cabo de 10 años y la mitad de éstos se quedan ciegos (136). Javitt et al (138) afirman que después de 20 años del diagnóstico de diabetes, prácticamente el 100% de los pacientes tipo 1 y el 60% de los pacientes tipo 2 presentan retinopatía diabética.

Klein et al (139) concluyeron que la hiperglucemia, la mayor duración de la diabetes y la retinopatía basal más intensa fueron los factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar retinopatía proliferativa, siendo la existencia de neuropatía un factor predictivo muy útil de esta entidad. A su vez, la presencia de dicha retinopatía se asoció con mayor riesgo de pérdida de visión (140), enfermedad cardiovascular, nefropatía diabética y mortalidad (139, 141, 142). No obstante, no están totalmente aclarados los mecanismos que expliquen esta asociación (143), aunque el nexo podría ser la existencia de factores de riesgo comunes para la aparición de ambas entidades (144), tal y como ya se ha explicado. Se hipotetiza que la

retinopatía es un marcador de la disfunción endotelial, por lo que esta tiene un valor predictivo respecto a la mortalidad.

En el estudio epidemiológico de Wisconsin (WESDR) (145) con 1.370 pacientes diabéticos tipo 2 y 6 años de seguimiento, la gravedad de la retinopatía diabética clasificada en ninguna, leve, moderada y proliferativa, se asoció con la mortalidad total tras ajuste para proteinuria (no se realizó microalbuminuria) y enfermedad cardiovascular. En un seguimiento de 16 años de la misma cohorte se confirmó el impacto pronóstico de la presencia de retinopatía en la mortalidad total (141, 146). Se ha señalado que la retinopatía, la proteinuria y la enfermedad cardiovascular son consecuencia de una situación de daño vascular diseminado (147, 148). Se ha descrito una fuerte relación entre la presencia de retinopatía diabética y el grado de rigidez arterial (149) y entre la gravedad de la retinopatía y la ulceración de extremidades inferiores (150), lo que pondría de manifiesto factores patogénicos comunes en el desarrollo tanto de la microangiopatía como de la macroangiopatía.

2.11.3 Neuropatía diabética:

Se define como aquella alteración neurológica periférica asociada al estado diabético. Esta se presenta en un amplio abanico de manifestaciones clínicas, entre ellas, la neuropatía sensitiva es la variedad más frecuente, caracterizada por una alteración sensitiva distal leve y por déficit motores mínimos. Esta categoría engloba más del 50% de todas ellas. Otra variedad es la neuropatía autónoma, cuyas manifestaciones clínicas mayores son: taquicardia en reposo, intolerancia al ejercicio, hipotensión ortoestática, estreñimiento, gastroparesia, disfunción eréctil y vesical, disfunción de la sudoración e insuficiencia neurovascular (151). Su patogenia probablemente sea multifactorial, si bien la hiperglucemia es uno de los factores principales.

A pesar de la importante morbilidad y mortalidad que causa la neuropatía diabética, destaca la apreciable alteración en la calidad de vida del paciente. Es la complicación más frecuente de la DM tipo 2, y se estima que alrededor del 40% de estos pacientes presenten algún tipo de alteración neuropática en el momento del diagnóstico (34).

La prevalencia varía mucho de unos estudios a otros, dependiendo de los criterios diagnósticos empleados y de la sensibilidad de las pruebas utilizadas, aumentando con el tiempo de evolución de la diabetes y con la edad del paciente (152). Su riesgo relativo entre estos pacientes es de 7 veces superior al de la población general, incluso, la polineuropatía afectaría a más del 40% de la población diabética con más de 10 años de evolución (152).

2.12 Asociación de los principales FRCV. El papel de la resistencia a la insulina y su relación con el síndrome metabólico

El modelo causal secuencial de la ECV, muestra la presencia de agrupaciones o concentraciones de los principales FRCV. Así pues, se ha observado que la diabetes (y los distintos grados de hiperglucemia), la arteriosclerosis, la hiperlipemia, la hipertensión, la obesidad, el sedentarismo y la resistencia a la insulina están estrechamente asociados constituyendo el síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina.

Se denomina síndrome metabólico al conjunto de alteraciones metabólicas constituido por la obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), la elevación de las concentraciones de triglicéridos, el aumento de la presión arterial (PA) y la hiperglucemia (153-155). Siendo 5 veces más prevalente en la DM tipo 2 y de 2-3 veces en la

ECV, y en la población general se sitúa en un rango entre el 25% y el 80% dependiendo de la edad y componente étnico de la muestra estudiada (156-159).

Según estos datos, este síndrome se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI (153). Fue descrito por primera vez en la década de los años veinte del siglo XX por Kylin (160), quien encontró una asociación entre la HTA, la hiperglucemia y la gota. Más tarde, Marañón (161) indicó explícitamente que “la HTA es un estado prediabético... este concepto también se aplica a la obesidad....y debe haber alguna forma de predisposición de carácter general para la asociación de la DM del adulto con la HTA, la obesidad y quizá también con la gota... de manera que la dieta es esencial para la prevención y el tratamiento de todas estas alteraciones”. Reaven (162) denominó al conjunto de alteraciones metabólicas cuyo rasgo fisiopatológico principal era la resistencia a la insulina, como “síndrome X”. Aunque este autor no incluyó la obesidad, esta aparece en el concepto de síndrome metabólico en todas las definiciones posteriores (153-155, 163-165)

Así pues, desde hace unos años, los clínicos y los investigadores han reconocido que los FR tienden a concentrarse (166) y que el riesgo de desarrollar una ECV en personas con determinados FR se incrementa proporcionalmente al grado de agrupación presentada (156, 167, 168), porque todos estos factores interaccionan, de tal modo que el efecto de la exposición simultánea a varios de ellos es mayor que la acción independiente de cada uno de los mismos. Y se ha evidenciado que el riesgo de eventos cardiovasculares por la arterosclerosis asociada a un determinado FR varía dependiendo de la existencia concomitante de otros FR (169). Pero aún no se conoce bien la magnitud de la extensión del agrupamiento de los FR comunes de la enfermedad cardiovascular ni se ha valorado el impacto inicial de esta asociación en el cálculo del riesgo cardiovascular, y ni su variación respecto al tiempo de evolución (156). El estudio de Wilson et al (166) ha arrojado luz sobre estas carencias,

observándose que los individuos que desarrollan enfermedad coronaria, por lo general, tienen más de un FR. Se examinó el impacto de la agrupación de los distintos factores en 2.406 hombres y en 2.569 mujeres, con una edad comprendida entre los 18 y los 74 años. Las variables que se consideraron fueron los factores metabólicos clásicos: los niveles de colesterol sérico total, c-HDL, triglicéridos, la presión arterial sistólica, el IMC (índice de masa corporal) y la glucemia, pues estos se consideran aterogénicos. Los investigadores encontraron que estos aparecían de forma aislada únicamente entre el 28 y el 30 %. Y subrayaron la importancia de la obesidad y de la ganancia de peso en los sujetos de edad media, porque ambos se perfilan como los determinantes más destacados de la agrupación de tal modo que la tendencia a la misma se incrementaba con la ganancia de peso y disminuía con la pérdida del mismo. Destacaron que la concentración de 3 o más FR, que ocurría casi en el 17% de la población, se relacionaba con un incremento en el riesgo de ECV y con la mortalidad coronaria, y se le atribuyó cerca del 20% de los eventos coronarios en hombres y el 48% en mujeres. Se concluyó que en la población general se había infravalorado la conexión metabólica entre los distintos FR. Asimismo, la importancia de comprender el significado de esta agrupación estriba en que proporciona informaciones claves de la patogénesis de la arterosclerosis y sus implicaciones en la prevención de la ECV (156, 167, 170-175).

Banegas (176) afirma, en una revisión muy interesante sobre epidemiología de la hipertensión arterial en España, que el riesgo absoluto individual de desarrollar una ECV va a depender no sólo de los niveles de presión arterial sino de otros factores de riesgo cardiovascular y trastornos clínicos asociados. De hecho, aquellos individuos no hipertensos con varios factores de riesgo o ECV tendrán mayor riesgo absoluto de eventos cardiovasculares relacionados con la presión arterial que los hipertensos sin los mismos (177, 178). Y se ha demostrado una asociación del índice de masa corporal (IMC) con la hipertensión arterial, la dislipemia, la hiperglucemia y el sedentarismo (179).

La resistencia a la insulina promovida por la obesidad abdominal y la actividad anómala simpático-adrenal se ha postulado como responsable de los mecanismos subyacentes de las consecuencias aterogénicas de dicha agrupación (180). Aquella produce una hiperinsulinemia y una mayor activación de la lipoproteinlipasa, que conllevan a una dislipemia caracterizada por niveles elevados de triglicéridos y reducidos de c-HDL (181). La combinación de aberraciones lipídicas con frecuencia se asocia con cambios en las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), convirtiéndose en partículas más pequeñas y densas, y por consiguiente, más aterogénicas (182, 183).

Reaven y Chen (184) han postulado que la hiperinsulinemia estimula el sistema nervioso simpático (SNS) y como consecuencia de esta acción, se producen alteraciones cardíacas, vasculares y renales que contribuyen en la patogénesis de la HTA. La DM tipo 2 y la resistencia a la insulina se ha identificado como una asociación común con la hipertensión, así, entre el 40-70% de los pacientes diabéticos son también hipertensos, aumentándose de este modo la mortalidad cardiovascular y acelerándose la microangiopatía, principalmente la nefropatía (56). El control adecuado de la presión arterial consigue efectos más importantes sobre la morbimortalidad por diabetes que el buen control glucémico (45). Y se reduce de este modo, la incidencia del IAM (reducción del 63%), de las complicaciones cardiovasculares (reducción del 51%) y de todas las causas de mortalidad (reducción del 62%). Por otra parte se ha observado que casi más del 70% de los hipertensos presentan otros factores de riesgo cardiovascular (185). En España, hay numerosos estudios (186-190) que revelan que la prevalencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus y obesidad es significativamente mayor en los hipertensos que en los no hipertensos. De hecho, en el momento del diagnóstico de DM, el 50% de ellos tienen HTA y un 30% tienen dislipemia (166).

La alta prevalencia de FR establecidos para la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes complica su valoración epidemiológica. Y se debería tener en cuenta que aunque los FR de la DM se agrupan, las tasas de morbilidad y mortalidad de la DM exceden en un 50% a la tasa esperada por la interacción de estos FR múltiples (166).

El UKPDS 33 (79) insistió en la evidencia que las complicaciones macrovasculares no solamente estaban asociadas con la hiperglucemia crónica, sino que provenía de un complejo conjunto de alteraciones metabólicas unidas por una característica común: la resistencia a la insulina. Observaron cómo las sulfonilureas (SU), metformina e insulina eran insuficientes para reducir las complicaciones macrovasculares que suponían el 80% de la morbi-mortalidad asociada a la DM. Un meta-análisis realizado en los Estados Unidos (191) estimó que esta resistencia duplicaba el riesgo anual de evento coronario, con independencia de la presencia de enfermedad diabética tipo 2. Incluso, los autores del estudio Fumigata (192) van más allá, y sugieren que esta debería ser contemplada como un objetivo terapéutico paralelo a la HTA y a la dislipemia.

El estudio Bruneck (193) esclarece y aporta la evidencia del papel que la resistencia a la insulina juega en el desarrollo del síndrome metabólico. Para ello, llevaron a cabo una valoración de las tasas de prevalencia de la resistencia a la insulina en sujetos con alteración a la glucosa, diabetes tipo 2, hipertrigliceridemia, bajos niveles de cHDL, hiperuricemia e hipertensión, cuyos valores fueron del 65.9%, 83.9%, 53.5%, 84.2%, 88.1%, 62.8%, 58% respectivamente. Y documentaron que este síndrome era tan frecuente en un estado metabólico compuesto por hipertrigliceridemia y niveles bajos de cHDL como en la DM tipo 2. Demostraron que la gran mayoría de individuos con alteraciones metabólicas múltiples tenían un síndrome de resistencia a la insulina cuya prevalencia varía sustancialmente según las condiciones clínicas concomitantes.

La compleja relación de la DM con la ECV se explica porque ambas entidades comparten muchos de los FR para su desarrollo que se agrupan en un complejo entramado explicado en el apartado anterior. La característica común subyacente entre la DM tipo 2 (y en la hiperglucemia) y la ECV es sin duda la resistencia a la insulina, la cual está presente en casi el 80% de los pacientes con DM tipo 2 (193) y se ha confirmado como un factor independiente para la EVC(18). Y tal y como hipotetizó Reaven (162) la resistencia a la insulina podría ser un denominador común, con un efecto patogénico, en varias alteraciones metabólicas.

2.13 El estudio y la cohorte DRECE

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en España (194, 195). Del conjunto de factores de riesgo relacionados con dichas enfermedades la concentración de lípidos en sangre es uno de los mejores conocidos (60). La asociación de las alteraciones del metabolismo lipídico y las ECV está ampliamente demostrada por diversos estudios epidemiológicos. Así, se demuestra que existe una estrecha correlación entre las concentraciones de colesterol plasmático y la ECV, que se acentúa cuando las concentraciones de colesterol superan los 200 mg/dl, con una pendiente que aumenta de forma exponencial y paralela a la curva de mortalidad global. La composición de la dieta, a su vez, es el factor primordial del que depende el perfil lipídico (196). Sin embargo, la dieta y, por tanto, las concentraciones de lípidos en sangre, como causa de la incidencia diferencial de cardiopatía isquémica en la población general continúa siendo objeto de controversia (197).

La dificultad de comparar los resultados del perfil lipoproteico obtenidos en poblaciones de distintas regiones españolas o grupos concretos, realizados con metodologías diversas, hace imposible la extrapolación de los mismos a la población global. Debido a la falta de

estudios amplios que contemplen a la totalidad de la población española, el estudio DRECE fue diseñado para conocer la situación real ante el riesgo de padecer ECV, en función de la prevalencia de factores de riesgo predisponentes, y su relación con los hábitos dietéticos. El estudio concluyó en 1992 con la creación de una base de datos conteniendo los diversos factores de riesgo mayores, perfil de laboratorio (perfil lipídico y otras determinaciones biológicas básicas), y resultados individualizados de la encuesta dietética.

Los principales resultados de este estudio indicaban que la prevalencia de factores de riesgo mayores no era significativamente diferente a la encontrada en otras sociedades occidentales (60, 198-200). A pesar de ello, los datos de mortalidad en España parecían indicar la existencia de algún efecto protector que explicase la relativa paradoja entre ambas realidades: mortalidad relativamente baja y prevalencia de factores de riesgo relativamente elevada. El estudio DRECE I también concluyó que las regiones con concentraciones de lípidos más elevadas se correspondían con aquellas que habían demostrado mayor incidencia de mortalidad cardiovascular en estudios posteriores (197).

La posibilidad de seleccionar una muestra del estudio DRECE I y de construir una cohorte de seguimiento histórica permitió emprender el estudio DRECE II, cuyo principal objetivo fue describir los aspectos epidemiológicos cardiovasculares. De este modo, cinco años después se abordó el estudio DRECE II (201-203) sobre un subgrupo de la cohorte inicial en un intento de observar el comportamiento cardiovascular de los individuos con concentraciones elevadas de lípidos y actualizar la información sobre FRCV y dieta. Para ello se seleccionaron a los individuos considerados por las recomendaciones científicas (204) como portadores de alguna elevación del riesgo coronario y a una población control emparejada por sexo y edad, entre la población considerada como de bajo riesgo. Se seleccionaron 1400 individuos, de los que aproximadamente 1000 pudieron ser reexaminados. Después se recogió la incidencia de

