

Factores predictivos del riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2 e hipercolesterolemia. Estudio ESODIAH

Xavier Pintó^a, Emili Corbella^a, Rosaura Figueras^a, Josefina Biarnés^b, Wifredo Ricart^b, Clotilde Morales^c, Liliانا Falkon^d y Luis Masana^e, en representación del grupo del estudio ESODIAH*

^aUnidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

^bServicio de Endocrinología. Hospital de Girona Dr. Josep Trueta. Girona. España.

^cUnidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Manresa. Manresa. Barcelona. España.

^dDepartamento Médico. Lácer, S.A. Barcelona. España.

^eUnidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna. Hospital Sant Joan. Reus. Tarragona. España.

Introducción y objetivos. Evaluar el patrón y los factores predictivos de enfermedad cardiovascular (ECV) en los pacientes ambulatorios con diabetes tipo 2 e hipercolesterolemia.

Métodos. Estudio prospectivo, abierto y observacional en el que se incluyó a pacientes de ambos sexos (62 ± 8 años) con diabetes tipo 2 e hipercolesterolemia. Se registraron las manifestaciones clínicas de ECV, incluidos la angina, el infarto de miocardio, el ictus y la enfermedad arterial periférica; la glucosa, la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y los factores de riesgo cardiovascular se evaluaron cada 4 meses durante un período de seguimiento de 2 años, que fue completado por 838 pacientes.

Resultados. En total, 81 pacientes (9,6%) presentaron un episodio de ECV y 9 fallecieron durante el seguimiento. La ECV fue más frecuente en los pacientes con historia previa de enfermedad isquémica que en los pacientes sin ella (58 de 258 [22,5%] frente a 23 de 579 [4%], respectivamente; $p < 0,01$). La angina o el infarto de miocardio previos fueron los predictores más potentes del riesgo cardiovascular (riesgo relativo [RR] = 4,08; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,39-6,95), seguidos del ictus previo (RR = 2,96; IC del 95%, 1,26-6,93), el exceso de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) (≥ 135 mg/dl) (RR = 2,79; IC del 95%, 1,56-5,01), la arteriopatía periférica (RR = 2,44; IC del 95%, 1,27-4,68), el exceso de HbA_{1c} (RR = 2,08; IC del 95%, 1,22-3,57) y la obesidad (RR = 1,69; IC del 95%, 1,0-2,86).

Conclusiones. La incidencia de ECV en esta población de pacientes del sur de Europa con diabetes tipo 2 e hipercolesterolemia es elevada. El hecho de haber presentado un episodio isquémico previo y el exceso de cLDL durante el seguimiento son los predictores más potentes del riesgo de presentar futuros episodios de ECV.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Enfermedad cardiovascular. Hipercolesterolemia. Factores de riesgo cardiovascular. Estudios de seguimiento.

Factors Predictive of Cardiovascular Disease in Patients With Type-2 Diabetes and Hypercholesterolemia. ESODIAH Study

Introduction and objectives. We investigated the pattern of cardiovascular disease and the factors that predict such disease in outpatients with type-2 diabetes and hypercholesterolemia.

Methods. This prospective open observational study included outpatients of both sexes (mean age 62 [8] years) with type-2 diabetes and hypercholesterolemia. Clinical manifestations of cardiovascular disease (e.g., angina, myocardial infarction, stroke and peripheral arterial disease), glucose and HbA_{1c} levels, and cardiovascular risk factors were recorded every 4 months throughout the 2-year follow-up period. Overall, 838 patients completed follow-up.

Results. During follow-up, 81 patients (9.6%) presented with a cardiovascular event, nine of which were fatal. Cardiovascular events were more frequent in patients with a history of an ischemic condition than in those without: 58 of 258 (22.5%) and 23 of 579 (4%), respectively ($P < .01$). Previous angina or myocardial infarction was the strongest predictor of cardiovascular risk (relative risk [RR]=4.08, 95% confidence interval [CI] 2.39-6.95), followed by previous stroke (RR=2.96, 95% CI 1.26-6.93), high low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol level ≥ 135 mg/dL (RR=2.79, 95% CI 1.56-5.01), peripheral arterial disease (RR=2.44, 95% CI 1.27-4.68), a high HbA_{1c} level (RR=2.08, 95% CI 1.22-3.57), and obesity (RR=1.69, 95% CI 1.0-2.86).

*Al final del artículo se expone la relación de los miembros del grupo de estudio ESODIAH.

Este trabajo ha sido parcialmente financiado con una beca de los Laboratorios Lácer, la Fundación para la Investigación y Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares (FIPEC) y la Red de Hiperlipidemias Genéticas del Instituto de Salud Carlos III (G03/181).

Correspondencia: Dr. X. Pintó.
Unidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: xpinto@csub.scs.es

Recibido el 21 de marzo de 2006.

Aceptado para su publicación el 2 de noviembre de 2006.

Conclusions. The incidence of cardiovascular disease in this southern European population of patients with type-2 diabetes and hypercholesterolemia was high. A history of an ischemic condition and a high LDL-cholesterol level during follow-up were the strongest predictors of cardiovascular disease.

Key words: *Diabetes mellitus. Cardiovascular disease. Hypercholesterolemia. Cardiovascular risk factors. Follow-up studies.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

IC: intervalo de confianza.

RR: riesgo relativo.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus afecta a aproximadamente 100 millones de personas en todo el mundo y se prevé un aumento de un 30% hasta 2025, particularmente debido al incremento en la prevalencia de la obesidad y el progresivo envejecimiento de la población¹. Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con diabetes tipo 2². En estos pacientes, el riesgo de muerte por cardiopatía isquémica o ictus es de 2 a 3 veces mayor³, lo cual, junto con la alta incidencia de otras complicaciones macrovasculares, como la isquemia de las extremidades inferiores o las amputaciones, supone una notable carga de enfermedad y un enorme coste sanitario. Identificar cuáles son los factores predictivos de un mayor riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos es de gran interés para establecer las estrategias más efectivas para su prevención.

Mientras se acepta que la microangiopatía diabética está principalmente relacionada con la hiperglucemia, el papel de los factores asociados con la macroangiopatía diabética es menos conocido^{4,6}. Así, el riesgo cardiovascular atribuible a la hiperglucemia aún no se ha definido, y tampoco se sabe en qué medida éste es independiente de otros factores aterogénicos⁷⁻⁹. La hipercolesterolemia desempeña un papel principal en el riesgo cardiovascular de estos pacientes¹⁰; sin embargo, hay otras anomalías del metabolismo lipídico que son más características de la diabetes, como la hipertrigliceridemia, el déficit de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y las alteraciones de la composición de las partículas lipoproteínicas de baja densidad (LDL), las cuales son más pequeñas, tienen

una mayor densidad y son más aterogénicas^{11,12}. Tampoco se sabe con exactitud cuál de estas alteraciones lipídicas predice mejor el riesgo cardiovascular en la diabetes. El objetivo principal de este proyecto, incluido en el estudio ESODIAH (estudio observacional en pacientes diabéticos e hipercolesterolémicos), ha sido evaluar los factores predictivos del riesgo de ECV en una población de pacientes diabéticos españoles con hipercolesterolemia, durante un período de 2 años de seguimiento. Los objetivos secundarios han sido describir la incidencia de la ECV en esta población, la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular y el grado de control de éstos.

MÉTODOS

El estudio ESODIAH se planteó con carácter prospectivo, abierto, observacional y naturalista. Entre los meses de febrero de 1999 y diciembre de 2002 se incluyó a 930 pacientes con diabetes tipo 2 e hipercolesterolemia, que fueron seguidos durante 2 años en 26 unidades de lípidos y riesgo cardiovascular hospitalarias (n = 520; 55,9%) y centros de atención primaria (n = 410; 44,1%) de todo el territorio español menos las comunidades autónomas de Baleares, Canarias y Castilla-La Mancha.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: diabetes tipo 2 diagnosticada al menos 6 meses antes, de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)¹³ y el registro en los 2 años previos de una concentración de cLDL > 135 mg/dl o de colesterol total > 220 mg/dl cuando los triglicéridos eran > 400 mg/dl. Estos valores lipídicos debían haberse constatado después de 3 meses de haber recibido un consejo dietético. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: diabetes de tipo 1, embarazo, índice de masa corporal ≥ 40 , excreción de albúmina en orina > 300 mg/24 h; creatinina sérica > 1,7 mg/dl y enfermedad renal o hepática severa u otras enfermedades crónicas de carácter grave.

Los pacientes que cumplían dichos criterios fueron invitados a participar en el estudio ESODIAH y firmaron el consentimiento informado. En todos ellos se realizó una evaluación clínica y analítica en la visita inicial (visita 1) y cada 4 meses durante un período de 2 años (visitas 2-7), el cual completaron 838 pacientes (tabla 1). Se evaluaron las manifestaciones isquémicas de ECV tales como la angina, el infarto de miocardio sintomático o silente (hallazgo electrocardiográfico), el ataque isquémico transitorio, el ictus y la enfermedad arterial periférica que incluía la claudicación intermitente y los procedimientos de revascularización o amputación. El registro de estas manifestaciones incluyó la visita médica y la revisión de las historias clínicas. Para el registro de la actividad física se consideraron sedentarios los pacientes que caminaban menos de 20 min al día; moderadamente activos, a los que

TABLA 1. Principales características basales de los pacientes

	Total (n = 838)
Sexo	
Varones	430 (51,3%)
Mujeres	408 (48,7%)
Edad (años); n (%) > 65 años	62 ± 8; 354 (42,4%)
Años desde el diagnóstico de la diabetes; n (%) ≥ 6 años	8,4 ± 7,7; 365 (52,1%)
HbA _{1c} (%); n (%) ≥ 7,5%	7,24 ± 1,58; 317 (40,6%)
Índice de masa corporal; n (%) ≥ 30	28,9 ± 4,0; 302 (36,3%)
Tabaquismo	
No fumador	558 (66,6%)
Fumador	99 (11,8%)
Ex fumador	181 (21,6%)
Actividad física	
Sedentarismo	265 (31,9%)
Moderada	502 (60,3%)
Deportista	65 (7,8%)
PAS (mmHg); n (%) ≥ 130 mmHg	145 ± 19,4; 706 (85,0%)
PAD (mmHg); n (%) ≥ 85 mmHg	83 ± 11,4; 370 (44,5%)
Albuminuria (mg/24 h); n (%) ≥ 30 mg/24 h	41,6 ± 56,3; 216 (37,2%)
Colesterol total (mg/dl); n (%) ≥ 200 mg/dl	246,4 ± 43,5; 706 (85,2%)
cLDL (mg/dl); n (%) ≥ 135 mg/dl	159,6 ± 37,1; 583 (76,1%)
cHDL (mg/dl); n (%) < 40 mg/dl	49,7 ± 13,6; 192 (23,2%)
Colesterol total/cHDL; n (%) ≥ 5	5,29 ± 1,61; 437 (53,2%)
Colesterol no-HDL; n (%) ≥ 165 mg/dl	196,8 ± 44,22; 627 (76,4%)
Triglicéridos (mg/dl); n (%) ≥ 200 mg/dl	186 ± 148,6; 251 (30,1%)

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

caminaban 20-60 min al día, y deportistas, a los que caminaban más de 60 min al día o realizaban otras actividades deportivas. Otras variables recogidas en el estudio fueron las siguientes: *a*) antecedentes familiares de primer grado de diabetes, hipercolesterolemia y enfermedad cardiaca; *b*) fecha de aparición de la diabetes y del diagnóstico de la hipercolesterolemia; *c*) retinopatía; *d*) nefropatía diabética; *e*) antropometría (peso, altura, circunferencia de cintura y cadera), electrocardiograma, presión arterial sistólica y diastólica en reposo, y *f*) tratamiento con fármacos en el momento de iniciar el estudio. Con respecto a este último punto, el 54,9% de los pacientes seguía un tratamiento hipolipidemiante, y las estatinas constituían el fármaco utilizado con mayor frecuencia (47%). El 49,1% seguía tratamiento con hipotensores, entre los cuales los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina eran los más frecuentes (27,8%). El 71,9% seguía un tratamiento con antidiabéticos orales. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universita-

rio de Bellvitge y llevado a cabo según la declaración de Helsinki.

Los análisis de laboratorio incluyeron la glucosa, la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), la creatinina, las transaminasas, las creatinincinasa, el colesterol total, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y el cLDL, los triglicéridos, el hemograma, la excreción de albúmina en orina, el cultivo de orina y/o el sedimento de orina. La excreción de albúmina en orina se midió en las muestras de orina de 24 h o, cuando éstas no estaban disponibles, de orina reciente. Se excluyeron del análisis las muestras que presentaban cultivo de orina patológico y/o un sedimento de orina anormal.

Análisis estadístico

Los datos fueron controlados por una empresa externa que realizó el control de calidad de éstos.

Se utilizó el test de la χ^2 para las variables cualitativas y el análisis de varianza para las variables cuantitativas con el fin de comparar a los pacientes que presentaban historia de ECV con los que no la presentaban. El análisis de supervivencia bivariante de Kaplan-Meier se utilizó para seleccionar las variables que posteriormente se incluirían en un modelo de regresión de Cox. El nivel de significación fue del 5%. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 10.0 (1999 SPSS Inc. Chicago, IL).

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran las características basales de la población estudiada. Entre todos los pacientes del estudio, 320 (38,8%) tenían historia familiar de ECV, 494 (58,9%) eran hipertensos, 114 (13,8%) tenían antecedentes de angina de pecho, 112 (13,5%) de infarto agudo de miocardio, 43 (5,2%) de ictus, 65 (7,9%) de arteriopatía periférica y 141 (16,8%) de retinopatía.

Durante los 2 años de seguimiento, 81 pacientes presentaron un episodio de ECV, la mayoría como angina de pecho (n = 33; 41%) o enfermedad arterial periférica (n = 21; 26%) y, en menor medida, como infarto de miocardio (n = 14; 17%) e ictus (n = 13; 16%). Nueve de los 81 episodios isquémicos fueron mortales, 8 por cardiopatía isquémica y uno por ictus. Tres pacientes que no habían presentado un evento isquémico fallecieron por enfermedad no cardiovascular.

En la tabla 2 se muestran las características basales, que fueron significativamente diferentes entre los pacientes que presentaron manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular durante el seguimiento y los que no las presentaron. Los primeros incluían una proporción mayor de personas > 65 años, con un control glucémico y una mayoría de sedentarios. De for-

TABLA 2. Variables en las que se observan diferencias significativas entre el grupo con y sin episodios de enfermedad cardiovascular durante el seguimiento

Basal	Con enfermedad cardiovascular (n = 81)	Sin enfermedad cardiovascular (n = 757)	p
Edad (años)	63 ± 8,1	62 ± 7,9	0,246
> 65	45 (55,6%)	309 (41,0%)	0,012
HbA _{1c} (%)	7,65 ± 1,64	7,20 ± 1,56	0,015
≥ 7,5	43 (53,8%)	274 (39,1%)	0,011
Actividad física			
Sedentarismo	38 (46,9%)	227 (30,2%)	0,017
Moderada	40 (49,4%)	462 (61,5%)	
Deportista	3 (3,7%)	62 (8,2%)	
Angina de pecho	28 (34,6%)	86 (11,5%)	< 0,001
Infarto agudo de miocardio	19 (23,5%)	93 (12,4%)	0,006
Ictus	9 (11,1%)	34 (4,6%)	0,012
Arteriopatía periférica	19 (23,8%)	46 (6,2%)	0,001
Retinopatía	22 (27,2%)	119 (15,7%)	0,009
Albuminuria (mg/24 h)	51,3 ± 52,7	40,5 ± 56,6	0,166
≥ 30mg/24h	32 (55,2%)	184 (35,2%)	0,003

ma similar, entre los pacientes que desarrollaron episodios isquémicos se observó con más frecuencia una historia de ECV y una prevalencia más elevada de retinopatía y albuminuria patológica. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto al sexo, la obesidad (índice de masa corporal [IMC] ≥ 30), la historia familiar de ECV, el tabaquismo, la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), la hipertensión arterial, los años de diabetes (> 6 años), el colesterol, el cLDL, el cHDL, el cociente colesterol total/cHDL (≥ 5), el colesterol no-HDL y los triglicéridos.

Los episodios de ECV fueron mucho más frecuentes en los pacientes con historia de isquemia que en los que no la tenían (58 de 258; 22,5%, frente a 23 de 579; 4%; p < 0,01).

En la tabla 3 se muestran los valores medios de los principales factores de riesgo cardiovascular a lo largo del seguimiento en los pacientes con ECV y en los que se mantuvieron libres de ésta. En el primer grupo, el cLDL, el colesterol total, el cociente colesterol total/cHDL, el colesterol no-HDL y la HbA_{1c} eran más elevados, mientras que el cHDL era inferior. En este grupo, una proporción mayor presentaba un IMC ≥ 30 y una albuminuria ≥ 30 mg/24 h.

En la tabla 4 se presentan los resultados significativos del análisis bivariable de Kaplan-Meier sobre el período libre de manifestaciones de ECV. Una historia de ECV o de microangiopatía (retinopatía o albuminuria anormalmente elevada) se asoció con un período libre de enfermedad más corto. Un control glucémico deficiente, la obesidad, el sedentarismo, la hipercole-

TABLA 3. Valores promedio de los factores de riesgo cardiovascular con diferencias significativas entre los pacientes con y sin episodios de enfermedad cardiovascular durante el seguimiento

Seguimiento	Con enfermedad cardiovascular (n = 81)	Sin enfermedad cardiovascular (n = 757)	p
HbA _{1c} (%)	7,52 ± 1,43	7,08 ± 1,29	0,004
≥ 7,5%	42 (52,5%)	215 (30,3%)	< 0,001
Índice de masa corporal	29,6 ± 4,4	29,0 ± 5,0	0,284
≥ 30	38 (46,9%)	263 (35,0%)	0,034
PAS (mmHg)	142 ± 17,8	142 ± 14,6	0,821
≥ 130 mmHg	66 (81,5%)	624 (83,1%)	0,715
PAD (mmHg)	82 ± 13,2	82 ± 7,5	0,718
≥ 85 mmHg	32 (39,5%)	232 (30,9%)	0,114
Colesterol total (mg/dl)	238,6 ± 45,7	221,4 ± 29,1	< 0,001
≥ 200 mg/dl	66 (81,5%)	579 (76,8%)	0,339
cLDL (mg/dl)	152,2 ± 36,2	138,4 ± 25,2	< 0,001
≥ 135 mg/dl	54 (69,2%)	399 (54,3%)	0,012
cHDL (mg/dl)	48,0 ± 10,3	51,3 ± 12,2	0,021
< 40 mg/dl	15 (18,5%)	122 (16,2%)	0,589
Colesterol total/cHDL	5,13 ± 1,25	4,53 ± 1,15	0,001
≥ 5	40 (49,4%)	230 (30,5%)	0,001
colesterol no-HDL (mg/dl)	190,6 ± 43,9	170,2 ± 29,8	< 0,001
≥ 165 mg/dl	58 (71,6%)	402 (53,3%)	0,002
Triglicéridos (mg/dl)	180 ± 119,2	166 ± 102,6	0,268
≥ 200 mg/dl	25 (30,9%)	166 (22,0%)	0,073
Albuminuria (mg/24 h)	66,2 ± 95,5	52,7 ± 89,3	0,268
≥ 30 mg/24 h	33 (55,0%)	217 (36,9%)	0,006

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

terolemia, la hipertrigliceridemia, un cociente colesterol total/cHDL y un colesterol no-HDL elevados durante el seguimiento se asociaron también con una menor supervivencia libre de ECV. No se observaron diferencias significativas relacionadas con el sexo, el tabaco, los años de diabetes, la hipertensión, el colesterol total, el cHDL bajo (varón < 40 mg/dl y mujer < 50 mg/dl), la PAS y la PAD.

Se realizó un análisis de regresión de Cox en el que se tuvieron en cuenta los parámetros que previamente habían mostrado diferencias significativas en el análisis de Kaplan-Meier. Dicho análisis demostró que la historia de cardiopatía isquémica (angina o infarto) estaba estrechamente relacionada con el riesgo de presentar un episodio de ECV, y en un grado mayor que otros parámetros (riesgo relativo [RR] = 4,08; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,39-6,95) (tabla 5). La historia de ictus (RR = 2,96; IC del 95%, 1,26-6,93) y el exceso de cLDL también mostraron una fuerte asociación con el riesgo de presentar episodios isquémicos.

TABLA 4. Tiempo libre de episodios de enfermedad cardiovascular mediante el análisis bivariable de Kaplan-Meier

	Hazard ratio	IC del 95%
Edad ≤ 65 años		
> 65 años	1,757	1,134-2,724
HbA _{1c} * < 7,5%		
≥ 7,5%	2,54	1,638-3,940
Obesidad: IMC* < 30		
≥ 30	1,633	1,056-2,527
Sedentarismo No		
Sí	2,011	1,300-3,111
Retinopatía No		
Sí	1,936	1,187-3,160
Antecedentes de angina de pecho No		
Sí	3,798	2,401-6,008
Antecedentes de infarto No		
Sí	2,079	1,243-3,477
Antecedentes de angina y/o infarto No		
Sí	3,719	2,403-5,754
Antecedentes de ictus No		
Sí	2,627	1,313-5,254
Antecedentes de arteriopatía periférica No		
Sí	4,353	2,600-7,287
cLDL* < 135 mg/dl		
≥ 135 mg/dl	1,895	1,171-3,065
Triglicéridos* < 200 mg/dl		
≥ 200 mg/dl	1,648	1,029-2,641
Colesterol total/cHDL* < 5		
≥ 5	2,185	1,413-3,378
Colesterol no-HDL* < 165 mg/dl		
≥ 165 mg/dl	2,264	1,397-3,671
Albuminuria* < 30 mg/24 h		
≥ 30 mg/24 h	2,037	1,225-3,388

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal.

*Valores promedio durante el seguimiento.

cos (RR = 2,79; IC del 95%, 1,56-5,01) y, en menor medida, la enfermedad arterial periférica (RR = 2,44; IC del 95%, 1,27-4,68), un control glucémico deficiente (RR = 2,08; IC del 95%, 1,22-3,57) y la obesidad (RR = 1,69; IC del 95%, 1,002-2,86).

DISCUSIÓN

Este estudio prospectivo, llevado a cabo en una muestra de pacientes españoles diabéticos e hipercolesterolémicos, muestra que el riesgo cardiovascular, es decir, de enfermedad cardíaca coronaria, ictus y enfermedad arterial periférica, está relacionado de forma intensa e independiente con la historia previa de enfermedad isquémica, el exceso de cLDL, un deficiente control de la hiperglucemia y la obesidad.

La elevada incidencia de manifestaciones isquémicas de ECV en esta población de un país del sur de

TABLA 5. Factores predictivos del riesgo de enfermedad cardiovascular mediante el análisis de regresión de Cox

Variable	Exp(B) Riesgo relativo	IC del 95% del Exp(B)	p
Antecedentes de angina o infarto	4,075	2,391-6,947	< 0,001
Antecedentes de ictus	2,959	1,264-6,927	0,012
cLDL (≥ 135 mg/dl)*	2,794	1,559-5,008	0,001
Antecedentes de arteriopatía periférica	2,439	1,272-4,675	0,007
HbA _{1c} (≥ 7,5%)*	2,085	1,218-3,569	0,007
Obesidad (≥ 30)*	1,693	1,002-2,860	0,049

Variables que no entraron en el modelo de regresión de Cox por no ser significativas: triglicéridos (≥ 200 mg/dl), colesterol total/cHDL (≥ 5), colesterol no-HDL (≥ 165 mg/dl), albuminuria (≥ 30 mg/24 h), edad (≥ 65 años), sedentarismo, antecedentes de retinopatía.

*Valores promedio durante el seguimiento.

Europa, cercana al 10% en 2 años, es destacable por encontrarse dentro de los límites superiores de la descrita en otras poblaciones del norte de Europa¹⁴. Además, esta alta incidencia, que se observó en los pacientes con o sin historia previa de episodios isquémicos, ocurrió en un ámbito sanitario seleccionado por su capacidad para participar en estudios epidemiológicos y, por ello, con un nivel de calidad asistencial posiblemente algo superior a la media general. En el grupo de pacientes sin isquemia previa, el 4% presentó ECV en un período de 2 años, lo cual corresponde a un 20% en 10 años, un equivalente de riesgo de enfermedad coronaria, de acuerdo con los criterios del NCEP¹⁵. Esta observación podría explicarse por la avanzada edad de esta población, que fue seleccionada atendiendo a la presencia de hipercolesterolemia, el relativamente largo tiempo de evolución de la diabetes, la alta prevalencia de los factores aterogénicos y el control deficiente de éstos. Más de tres cuartas partes de los pacientes presentaban unas cifras elevadas de PAS, un 76% presentaba un cLDL > 135 mg/dl, un tercio era obeso y un 41% presentaba una HbA_{1c} claramente por encima de los objetivos terapéuticos. Estos datos muestran que, como en otras regiones geográficas¹⁶, el control de los factores aterogénicos en pacientes diabéticos no está estrictamente conseguido y ponen de relieve la necesidad de mejorar las estrategias para alcanzar los objetivos terapéuticos recomendados por las sociedades científicas y los comités de expertos en esta materia¹⁷⁻¹⁹.

La historia de cardiopatía isquémica previa fue el predictor más potente del riesgo de ECV y se asoció con un riesgo 4 veces mayor de presentar nuevos episodios isquémicos. La enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica se asociaron también con un mayor riesgo cardiovascular, aunque de menor intensidad.

En concordancia con nuestros resultados, otros estudios realizados en pacientes diabéticos con historia de isquemia también presentaron una alta morbilidad y mortalidad²⁰. Ello destaca la necesidad de realizar un control estricto de los factores aterogénicos en estos pacientes.

Actualmente se debate si los pacientes diabéticos presentan un mayor riesgo que los pacientes isquémicos pero no diabéticos. Teniendo en cuenta los datos de varios estudios observacionales y de seguimiento llevados a cabo en una población finlandesa²¹, las directrices del NCEP definían que el riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes tipo 2 es equivalente al de los pacientes con cardiopatía isquémica¹⁵, y nuestros resultados concuerdan con esta definición. Sin embargo, en otro estudio realizado en una población escocesa²², los pacientes con infarto presentaban un riesgo más elevado que los pacientes diabéticos, lo cual era atribuido a un período de evolución de diabetes menor que el observado en los pacientes del estudio finlandés. Resolver esta controversia es un tema complejo y requiere la realización de otros estudios prospectivos de pacientes con un diagnóstico reciente de diabetes tipo 2 e infarto de miocardio, con un ajuste según la edad y los factores aterogénicos.

La presencia de historia previa de microangiopatía, incluidas la retinopatía diabética o la albuminuria patológica, fue más frecuente en los pacientes que presentaron un episodio de ECV durante el seguimiento. Sin embargo, la microangiopatía no demostró ser un predictor independiente en el análisis multivariable, en el que se incluyeron los restantes factores de riesgo cardiovascular. Esta falta de poder predictivo ha sido observada en otros estudios²³ y puede ser atribuida a la fuerte relación entre los otros factores aterogénicos, particularmente la hiperglucemia, con la microangiopatía, lo que indicaría que ésta es más una consecuencia que una causa de la enfermedad arterial.

Hay cada vez más indicios, tanto fisiopatológicos como epidemiológicos y de los ensayos clínicos, que indican que la hiperglucemia desempeña un importante papel en el origen de la ECV en los pacientes diabéticos^{10,24,25}. Además, en estos estudios recientes se ha demostrado que la HbA_{1c} es un predictor independiente del riesgo cardiovascular, incluso en el intervalo de las concentraciones que podrían ser consideradas normales o ligeramente elevadas²⁶. En este estudio, las concentraciones altas de HbA_{1c}, tanto basales como durante el seguimiento, fueron más frecuentes en los pacientes que presentaron un episodio de ECV, y los valores $\geq 7,5\%$ estaban asociados con un riesgo 2 veces mayor de presentarlos. Por otro lado, se ha observado que el control de la hiperglucemia, expresado por una disminución de la HbA_{1c}, reduce el riesgo cardiovascular^{7,27}. En el estudio UKPDS se demostró que por cada 1% de disminución de HbA_{1c}, la incidencia de infarto de miocardio o ic-

tus en los pacientes con diabetes tipo 2²³ disminuía un 14 y un 12%, respectivamente.

Los pacientes de este estudio que presentaban un exceso de cLDL (≥ 135 mg/dl) durante el seguimiento tenían un riesgo 3 veces mayor de presentar un episodio isquémico que los que tenían concentraciones inferiores. El cLDL fue el parámetro lipídico con mayor poder predictivo del riesgo cardiovascular. Los triglicéridos, el cHDL, el cociente colesterol total/cHDL y el colesterol no-HDL no se asociaron de forma independiente con el riesgo cardiovascular cuando el cLDL se incluía en el modelo estadístico. El poder predictivo del riesgo cardiovascular que tienen los triglicéridos es controvertido, lo que probablemente está relacionado con la elevada variabilidad intraindividual y su fuerte correlación inversa con el cHDL²⁸. Hay un mayor acuerdo en cuanto al papel del cHDL y de los cocientes que relacionan el colesterol de estas lipoproteínas con el colesterol total²⁹ como predictores del riesgo cardiovascular. Dos estudios recientes destacan el papel del cociente colesterol total/cHDL y del colesterol no-HDL en la predicción del riesgo cardiovascular de la población diabética^{30,31}, particularmente en los pacientes con hipertrigliceridemia. El tercer informe del NCEP¹⁵ reconoce la significación del colesterol no-HDL en la diabetes y lo considera como un objetivo terapéutico secundario; no obstante, el cLDL se define como el principal objetivo terapéutico en el control de la dislipidemia diabética. Un número creciente de datos demuestran el beneficio de la disminución del cLDL con las estatinas en la población diabética^{29,32,33}, incluso en los individuos con un colesterol ligeramente elevado o dentro de los valores de referencia. Según estos resultados se ha recomendado el tratamiento con estatinas en todos los pacientes diabéticos de elevado riesgo cardiovascular, aun en ausencia de concentraciones de colesterol elevadas¹⁸. Por el contrario, aunque en la población diabética la hipertrigliceridemia y el cHDL bajo son más frecuentes que el exceso de cLDL³⁴, hay menores datos tanto de su poder predictivo de riesgo cardiovascular^{35,36} como del beneficio de su tratamiento³⁷.

La obesidad es un factor de riesgo de presentar diabetes, aumenta la intensidad de la enfermedad en los que ya son diabéticos y la pérdida de peso mejora el control de la hiperglucemia³⁸⁻⁴⁰. Los datos de este estudio confirman la importancia de la obesidad como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2, ya que su poder para predecir el riesgo es independiente de otros factores aterogénicos.

CONCLUSIONES

La población diabética estudiada presenta una alta morbimortalidad cardiovascular a corto plazo. Los principales predictores del riesgo de presentar esta en-

fermedad son los antecedentes de isquemia, en particular del territorio coronario, y el exceso de cLDL. La alta prevalencia y el insuficiente control de la hipercolesterolemia y de los factores aterogénicos ponen de manifiesto la necesidad de mejorar las actividades preventivas frente a las ECV en esta población.

MIEMBROS DEL GRUPO DE ESTUDIO ESODIAH

Juan Parra, Pedro Sáenz de Aranzubia, Xavier Pintó, Alicia Val, Ana Espinola, Rosaura Figueras, Emili Corbella, Josefa Panisello, Andreu Nubiola, Clotilde Morales, Joan Tobías, Josep Cañellas, Gabriel Martín Pueyo, Jesús Castillo, Pere Farrás, Antonio Morales, Isabel Roig, Ramon Barberà, Miguel González, Rosa Rosell, Montse García, Enric Ballesstar, Eduarda Pizarro, Montse Fortuny, Carmen Carrazoni, Adoración Cama, Jordi Argimon, Juan Antonio Garrido, Gonzalo Pía, Wifred Ricart, Josefina Biarnés, Alfonso Cantero, Francisco Luque, Luis M. de la Rimada, Rocío Aguado, Ferrán Rius, Maravall Royo, Ángel Julián Brea, Daniel Mosquera, Pilar Sierra Polo, Abel Gutiérrez, Francisco Adán, José Ignacio Vidal Pardo, Manuel Botana, Rosa Argüeso, José María de Matías, Antonio Ruiz, Fco Javier Gordillo, Juan Carlos Hermosa, Rodrigo Alonso, Javier Aranda, Juan Carlos Rodríguez, Jacinto Fernández, Antonio Hernández, Javier Tebar, María Jesús Díaz, Juan Pedro Benítez, Tomás García Santos, Tomás Hernández Corral, José Luis Iraola, Antonio Rodrigo, José María Cobo, L. Fernando Sánchez, Lluís Masana, Núria Plana, Diego Godoy, Alfonso González-Cruz, Concepción Terroba, Adalberto Serrano, Javier Antón, Lourdes Uribe-Etxebarria, Enrique de los Arcos, Manuel Serrano, Pilar Buil, Teresa Abad, Luis Zarate, Ana Lorz, José Ramón Villar, Virginia Muñoz Leire y María Concepción Hermosa.

BIBLIOGRAFÍA

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21:141-31.
- Bosch X, Alfonso F, Bermejo J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:525-7.
- Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischaemic heart disease, stroke, and death. A population-based study of 13000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Int Med*. 2004;164:1422-6.
- Pi-Sunyer FX. Type 2 diabetes outcomes. *Obesity Res*. 2002;10:22S-6S.
- 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.
- Boccaro F, Cohen A. Interplay of diabetes and coronary heart disease on cardiovascular mortality. *Heart*. 2004;90:1371-3.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
- Genuth S, Eastman R, Kahn R, Klein R, Lachin J, Lebovitz H, et al. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom prospective diabetes study. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:28-32.
- Huang ES, Meigs JB, Singer DE. The effect of interventions to prevent cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2011;111:633-42.
- 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.
- Austin MA, King M-C, Vranizian KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. 1990;82:495-506.
- Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2001;135:447-59.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2002;25 Suppl 1:5-20.
- 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 (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:837-53.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- Meigs JB, Stafford RS. Cardiovascular disease prevention practices by US physicians for patients with diabetes. *J Gen Intern Med*. 2000;15:220-8.
- Rubies-Prat J, Reverter JL, Senti M, Pedro-Botet J, Salinas I, Lucas A, et al. Calculated low-density lipoprotein cholesterol should not be used for management of lipoprotein abnormalities in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993;16:1081-6.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:15-35.
- Jones DW, Hall JE. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and evidence from new hypertension trials. *Hypertension*. 2004;43:1-3.
- Murcia AM, Hennekens CH, Lamas GA, Jiménez-Navarro M, Ruleau JL, Flaker GC, et al. Impact of diabetes on mortality in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Arch Int Med*. 2004;164:2273-9.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
- Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross-sectional and cohort studies. *BMJ*. 2002;324:939-42.
- Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998;316:823-8.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
- Cefalu WT. Glycemic control and cardiovascular disease: should we reassess clinical goals? *N Engl J Med*. 2005;353:2707-9.
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A_{1c} with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*. 2004;141:413-20.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive

- Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
28. Hsia SH. Non-HDL cholesterol: into the spotlight. *Diabetes Care*. 2003;26:240-2.
 29. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
 30. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, Jones KL, Jain AK, Howard WJ, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the strong heart study. *Diabetes Care*. 2003;26:16-23.
 31. Jiang R, Schulze MB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB, et al. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1991-7.
 32. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; 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.
 33. Colhoun HM, Thomason MJ, Mackness MI, Maton SM, Betteridge DJ. Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS). Design of the Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2002;19:201-11.
 34. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287:2570-81.
 35. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:810-30.
 36. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001;357:905-10.
 37. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-61.
 38. Wannamethee SG, Shaper AG. Weight change and duration of overweight and obesity in the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1266-72.
 39. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1997;20: 1744-66.
 40. Kelley DE, Wing R, Buonocore C, Sturis J, Polonsky K, Fitzsimmons M. Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:1287-93.