

Diabetes y Enfermedad Coronaria

Académico Alfredo Jácome Roca

La Diabetes Mellitus es un síndrome con etiología multifactorial y con variadas expresiones en la clínica y en las complicaciones. Las formas más comunes son la diabetes tipo II o diabetes no insulino-dependiente (DMNID) y la tipo I (antigua juvenil) o insulino-dependiente (DMID). Las más notables diferencias entre la frecuencia e intensidad de sus manifestaciones clínicas y complicaciones así como de su etiología son muy conocidas pero las anotaremos a manera de repaso. En la DMID o tipo I (la menos frecuente) al menos dos genes localizados en el sistema HLA, región de antígenos de histocompatibilidad en el brazo corto del cromosoma 6, aumentan el riesgo. Se observa la presencia en el haplotipo de los antígenos B8/BW15 y DW3/DW4. Posteriormente un virus (paperas, sarampión, mononucleosis, Cock-sakie B) desencadenarían una destrucción autoinmune de islotes¹.

En la DMNID o tipo II influyen la herencia y la obesidad como factores más notorios. Como en la DMID la producción de insulina es cerca a cero o cero, hay mayor tendencia a hiperglicemias marcadas,

coma diabético y complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía y neuropatía), pero también pueden haber complicaciones "macrovasculares" o aterogénicas, como enfermedad coronaria y arterioesclerosis periférica. La DMNID o tipo II presenta mayor incidencia de la última clase de complicaciones y menos de las primeras y generalmente hay "hiperinsulinemia" y obesidad asociadas. Los tipo I generalmente mueren de falla renal y ciegos mientras los de tipo II mueren de infarto².

Como noticias recientes en diabetes, se ha comprobado que el control estricto de la hiperglicemia (manifestado por normalización de la hemoglobina glicosilada A1) en la diabetes tipo I previene o retarda la presencia de complicaciones **microvasculares**; esto se logra con un manejo intensivo, que incluye también uso intensivo de regímenes de insulina³.

Pero ¿qué pasa con la aterogénesis en la diabetes tipo II? ¿Vale la pena hacer también un control estricto de hiperglicemia en el adulto o es contraproducente una "insulinización"? Vamos por partes.

En 1988 Reaven describió el síndrome X: resistencia a la insulina, hiperinsulinismo, hipertensión, hipertrigliceridemia y HDL bajo, pero en personas delgadas⁴. También se describió una forma poco común de resistencia severa a la insulina por deficiencia congénita o por anticuerpos al receptor insulínico, asociada a Acanthosis nigricans⁵. Posteriormente se le añadió al síndrome X otro componente: la obesidad, pero la abdominal, básicamente la "visceral" (grasa de los epiplones), más que la subcutánea. Dicha obesidad abdominal es un factor de riesgo tanto para DMNID como para enfermedad coronaria y se asocia a resistencia insulínica lo que lleva a hiperinsulinismo por hipersecreción, para sobrepasar la resistencia; este es un círculo vicioso pues por el mecanismo de la "regulación hacia abajo", a más insulina menos número de receptores, lo que lleva a alguna forma de hiperglicemia o de "disglucemia", un nuevo término que luego explicaremos⁶.

La DMNID tiene un riesgo para enfermedad cardiovascular (ECV) de 2 a 4 veces mayor que

1 Jácome A: Diabetes mellitus, clasificación, consideraciones evolutivas y diagnóstico. *Vniv Med* 1983. 25: 215-220.

2 De Fronzo RA: The pathogenesis of non-insulin dependent diabetes, an update. *Medicine* 1982. 61: 125-140.

3 Klein R, Klein BEK, Moss SE: Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996. 124: 90-96.

4 Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988. 37: 1595-1607.

5 Spanheimer RG, Bar RS, Roth J: The radioreceptor assay. En "Diabetes Mellitus and obesity" (BN Brodoff, SJ Bleicher Eds). Williams & Wilkins Baltimore, 1982. pp: 242-249.

6 Stern MP: Do NIDDM and cardiovascular disease share common antecedents? *Ann Intern Med* 1996. 124: 110-116.

en la población general, riesgo independiente de otros factores clásicos. El problema es que frecuentemente en estos diabéticos tipo II hay una resistencia a la insulina (como ahora se llama al antiguo síndrome X) con todo su rosario de obesidad abdominal, hipertensión y dislipidemia.

La DMNID o tipo II y la ECV tienen antecedentes genéticos y ambientales comunes. El bajo peso al nacer y la baja ganancia de peso en el primer año se asocian a la aparición de ambas entidades, décadas más tarde; lo que liga a las dos enfermedades es la resistencia a la insulina, definida por la presencia de 2 o más de los siguientes problemas: hipertensión, diabetes o intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia y HDL bajo. Se postula que la nutrición inadecuada en etapas tempranas limita el desarrollo de los adipocitos y que los adipocitos viscerales, que más fácilmente se hipertrofian, vienen a convertirse en el depósito de elección, cuando más tarde se ingiere exceso de calorías. (¿Será por eso que en nuestros sectores más pobres los niños desnutridos se convierten luego en los barrigones cerviceros?). En todo caso estas nuevas teorías van en contravía de lo que clásicamente pensábamos, o sea que los recién nacidos macrosómicos, hijos de madres con diabetes gestacional, eran los más propensos a desarrollar diabetes en la adultez. O quizá un hecho no excluya al otro^{6,7}.

El mecanismo que liga a la diabetes tipo II y la ECV no está bien dilucidado. Los diabéticos presentan niveles elevados de una LDL modificada por glicosilación avanzada (por hiperglicemia crónica) que tiene una depuración disminuida, lo que favorece la arteriosclerosis⁸.

Los que promueven el término "disglucemias" dicen que no sólo los niveles de glicemia postprandial compatibles con el diagnóstico de diabetes o de intolerancia a la glucosa (hiperglicemia pre-diabética) se asocian con aumento en el riesgo de ECV. También niveles más bajos aunque no enteramente normales lo harían, a la manera del colesterol, la hipertensión y el cigarrillo, entre más incremento, más ECV⁸.

Se ha visto que la fisiopatología de las complicaciones microvasculares y neurológicas es igual en ambos tipos de diabetes, y que en este sentido en la diabetes de los adultos también juega un papel preventivo el estricto control de la glicemia, que aunque usualmente se hace con dieta, ejercicio e hipoglicemiantes orales, puede requerir insulina en muchos casos. Se ha visto que el hiperinsulinismo endógeno "per se" no es factor de riesgo coronario sino que es sólo un marcador de la resistencia a la insulina que es factor de riesgo a través de la hiperglicemia y de la obesidad abdominal. Por otro lado el grupo de Quebec mostró que altas concentraciones de insulina en ayunas en no diabéticos eran un

marcador independiente de enfermedad coronaria en hombres⁹. Por otro lado, se ha visto que los radio-inmunoanálisis de insulina miden tanto insulina como proinsulina y que en los pacientes con DMNID la mayor cantidad medida corresponde a proinsulina. Los pacientes con insulinoma, que tienen niveles altos de insulina no presentan incidencia aumentada de ECV pero también es cierto que estos niveles nunca son tan altos como en obesos y en diabéticos tipo II con obesidad^{8,10}.

El problema de si la administración exógena de insulina en cuanto a que prevenga, retarde (o acelere) la arteriosclerosis en DMNID, no pudo dilucidarse el analizar los resultados de los estudios intervencionistas aleatorizados más grandes y de más larga duración terminados hasta el momento: el Programa Universitario de (estudio de) Diabetes (UGDP) y el estudio de control y complicaciones de diabetes (DCCT). La insulina exógena probablemente tiene tanto un efecto benéfico (al mejorar la hiperglicemia) como de detrimento (al promover aterogénesis y trombogénesis), lo que daría una neutralización de los efectos sobre corazón y vasos. Hay un estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido que concluye en 1997 y que puede dar luz sobre este asunto¹¹.

Si se usa insulina exógena para obtener el mejor control de la glicemia, generalmente hay que usar dosis más altas por la resistencia

7 Valdez R, Athens MA, Thompson GH, Bradshaw BS, Stern MP: Birth weight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia* 1994. 37: 624-631.

8 Gerstein HC, Yusuf S: Disglycaemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1996. 347: 949-950.

9 Deprés JP, Lamarche B et al: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Eng J Med* 1996. 334: 952-57.

10 Genuth S: Exogenous insulin administration and cardiovascular risk in NIDDM and IDDM. *Ann Intern Med* 1996. 124: 104-109.

presente a la insulina; estas dosis hay que mantenerlas lo menos altas posibles pues se asocian a ganancia de peso, hiperinsulinemia y posiblemente crisis de hipoglicemia. La normalización de la glicemia se logra al disminuir la producción

hepática de glucosa y mejorar su captación periférica a nivel de músculo y tejido graso^{11,12}.

Un estudio finlandés demostró que la enfermedad coronaria (y otras enfermedades "macrovasculares") se asocian con un mal control

metabólico de la diabetes, pero está por demostrar si la insulino-terapia intensiva para normalizar la hemoglobina glucosilada sí previene la enfermedad "macrovascular" como de hecho lo hace en las complicaciones microvasculares¹³.

Terapia Hormonal de Suplencia – Riesgos en Perspectiva

Académico Alfredo Jácome Roca

En los años 70 se hizo popular la formulación de estro- genoterapia de reemplazo para manejar los molestos síntomas asociados con el climaterio. En muchas mujeres, los beneficios superan los riesgos. Aunque exitoso, su uso indiscriminado llevó en algunos años a poco menos que una epidemia de carcinoma endometrial ya que no se prescribía en combinación con medroxi-progesterona (MPA), progestágeno que protege al endometrio de los efectos mitogénicos del estrógeno solo. El interés por la terapia hormonal de suplencia (THS) volvió a renacer cuando abundantes estudios nuevamente mostraron su efecto benéfico, no sólo en la corrección de los síntomas vasomotores (bochornos, enrojecimiento fácil) sino en la región urogenital, donde se evitaba la atrofia, permitía la lubricación de la vagina y dismi-

nuía la incidencia de infecciones del tracto urinario. La esfera psicológica y los cambios dermatológicos de la vejez también se beneficiaban, pero sobre todo estaba la prevención de la osteoporosis y de la enfermedad coronaria. Se publicó un estudio que mostraba que vivían más años las mujeres con THS que las sin ella, sumando riesgos y beneficios.

Corregido el problema endometrial por la terapia combinada estroprogestágena y logrado el consenso de que el estrógeno sin oposición sólo se puede usar en histerectomizadas, empezó a hablarse del riesgo de un incremento en la incidencia de carcinoma de seno. Este cáncer es el más común en la mujer moderna, y la prevalencia es mayor entre más avanzada la edad.

Numerosos estudios se han publicado en Europa y Estados Unidos, con resultados algo dis-

pares. Hace poco aparecieron los resultados del estudio de cohorte de la Salud de las Enfermeras, con un análisis de hallazgos de 16 años en 121.700 enfermeras entre 30 y 55 años. En 1990, 69.586 damas fueron clasificadas como post-menopáusicas y entre ellos hubo 135 casos de cáncer de seno. Si el riesgo relativo (RR) de los pacientes controles es 1.0, este fue de 1.32 para las que tomaban estrógeno solo, 1.41 para la terapia combinada y un sorprendente 2.24 para las que tomaban progestágeno solo. Este riesgo selectivo disminuía con la juventud de la paciente (< 50 años), y aumentaba con la edad (65 a 69 años). Concluyeron que el RR se aumentaba en las mujeres que tomaban THS en el momento, en las señoras mayores de 55 años y en aquellas con más de 5 años de uso.

Casi al tiempo se publicó otro estudio de casos y controles, tam-

11 Savage PJ: Cardiovascular complications of diabetes mellitus, what we know and what we need to know about their precaution. *Ann Intern Med.* 1996; 124: 123-126.

12 Henry RR: Glucose control and insulin resistance in NIDDM. *Ann Intern Med.* 1996; 124: 97-103.

13 Laasko M: Glycemia control and the risk for coronary heart disease in patients with NIDDM, the Finnish studies. *Ann Intern Med* 1996; 124: 127-130.

bién en los Estados Unidos, donde se analizó la relación cáncer-THS en 660 mujeres de 50 a 64 años con positividad para dicho tumor. La conclusión fue totalmente contraria: no había tal asociación.

Sin embargo, el uso de THS a corto plazo (< 5 años) no tiene un efecto importante en el riesgo de desarrollar cáncer de seno. Algunas veces, por falta de cumplimiento, las menopáusicas suspenden la THS antes de los 5 años. El problema es que para lograr los beneficios máximos en cuanto a prevención de osteoporosis e infarto (fatal y no fatal) de miocardio, su uso debe prolongarse entre 10 y 20 años. Los analistas consideran que ninguno de los dos estudios encontró real evidencia de que los progestágenos, bien protejan o dramáticamente aumenten los efectos del estrógeno sobre el seno. El aumento en el riesgo de cáncer con el uso a largo plazo de THS es sin embargo modesto: 1 a 2 casos por cada 1.000 pacientes/año de tratamiento, o en términos absolutos, un aumento del riesgo de morir de cáncer de seno de un 1% (si se observaran 3% de casos sin HRT, con su uso a largo plazo se aumentaría a

un 4%). En las pacientes con riesgo aumentado de sufrir enfermedad coronaria o fracturas osteoporóticas, causa mucho más frecuente de morbimortalidad en ancianas que el cáncer de seno, los beneficios superan a los riesgos en la mayoría de las mujeres. Recientemente se ha hablado por ejemplo de una protección contra el mal de Alzheimer por parte de los estrógenos.

Los 4 meta-análisis principales que se ocupan de este tema (JB Henrich, M. Sillero-Arenas, KK Steinberg y WD Dupont) no son tampoco tan concluyentes. El profesor Dupont dice en 1995, durante la conferencia para el desarrollo de un consenso europeo sobre la menopausia realizado en Montreux, Suiza, lo siguiente:

“Los resultados combinados de múltiples estudios permiten varias conclusiones acerca de la relación entre THS y riesgos de cáncer de seno. Primero, que una dosis baja de estrógenos conjugados (0,625 mg) administrados por unos pocos años después de la menopausia, no tienen un efecto discernible sobre esto. No hay evidencia satisfactoria de que a estas dosis, durante menos de 10 años, se eleve el riesgo. Sin embargo, no están dispo-

nibles unos estrictos intervalos de confianza para este intervalo de tiempo, por lo que no se pueden sacar conclusiones definitivas”.

“Hay evidencia conflictiva o limitada en relación con el riesgo de cáncer de seno y estrógenos equinos conjugados a dosis altas o con estrógenos sintéticos. La evidencia también es conflictiva en cuanto a dicho riesgo y el uso de THS por más de una década, por lo que se necesitan más estudios para resolver esta importante controversia”.

De esta manera se considera que la paciente debe dar un consentimiento informado para el uso de THS, dilucidar riesgos vs. beneficios con la ayuda del médico. Si la paciente no lo desea, ofrecer terapias alternativas que generalmente son específicas para determinada patología y de un costo mayor, sin los beneficios tan amplios que ofrece la THS.

Referencias

- N Eng J Med 1995. 332: 1589-93.
- JAMA 1995. 274: 137-42.
- Ann Intern Med 1992. 117: 1016-37.
- Arch Intern Med 1991. 151: 67-72.
- Lancet 1996. 348 (9025): 429-432.