

Influencia del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular de pacientes con diabetes tipo 2

José A. Gimeno Orna^a, Luis M. Lou Arnal^a, Edmundo Molinero Herguedas^a, Beatriz Boned Julián^b y Desirée P. Portilla Córdoba^a

^aSección de Medicina Interna. Hospital Comarcal de Alcañiz. Teruel.

^bSección de Bioquímica. Hospital Comarcal de Alcañiz. Teruel. España.

Introducción y objetivos. Determinar la contribución del síndrome metabólico a la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2.

Pacientes y método. Estudio de cohortes prospectivo con inclusión de pacientes con diabetes tipo 2. Se constató la presencia inicial de componentes del síndrome metabólico según la definición de la Organización Mundial de la Salud. La variable dependiente principal fue una combinación de eventos coronarios (angina de inicio, infarto de miocardio fatal o no fatal), cerebrovasculares (accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular fatal o no fatal) y amputación de extremidades inferiores; las variables secundarias fueron los eventos coronarios y cerebrovasculares por separado. Se evaluó el poder predictivo de la presencia o ausencia de síndrome metabólico y del número de sus componentes.

Resultados. Se incluyó a 318 pacientes. La duración media \pm desviación estándar (DE) del seguimiento fue de $4,6 \pm 1,5$ años. La prevalencia inicial de síndrome metabólico fue del 77%. Las tasas de enfermedad cardiovascular global, coronaria y cerebrovascular, expresadas por cada 1.000 pacientes/año, fueron: 14,0, 5,6 y 8,4, en pacientes sin síndrome metabólico, y 33,3, 20,7 y 11,7, respectivamente, en pacientes con síndrome metabólico ($p = 0,058$ para eventos totales y $p = 0,05$ para eventos coronarios). En el análisis multivariante, la presencia simultánea de los 4 componentes integrantes del síndrome metabólico incrementó significativamente el riesgo de enfermedad global (riesgo relativo [RR] = 5,0; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,6-15,9; $p = 0,006$) y coronaria (RR = 7,4; IC del 95%, 1,3-41,1; $p = 0,02$), pero no el cerebrovascular.

Conclusiones. La presencia simultánea de los 4 componentes del síndrome metabólico se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2.

Palabras clave: Síndrome X. Diabetes mellitus. Enfermedad coronaria.

Metabolic Syndrome as a Cardiovascular Risk Factor in Patients With Type 2 Diabetes

Introduction and objectives. To assess the cardiovascular risk associated with the presence of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes.

Patients and method. Prospective cohort study of patients with type 2 diabetes. The baseline presence of components of metabolic syndrome as defined by the World Health Organization was determined. The main dependent variable was a combination of coronary events (onset angina, fatal or nonfatal myocardial infarction) and cerebrovascular events (transient ischemic attack, fatal or nonfatal stroke and lower limb amputation). Secondary end points were coronary events and stroke. We calculated the predictive power of the presence of metabolic syndrome and of different numbers of its component features.

Results. 318 patients were included. Mean duration of follow-up was 4.6 years (SD 1.5 years). The prevalence of metabolic syndrome was 77.0%. The rates of cardiovascular events, coronary events and stroke, expressed per 1000 patient-years, were 14.0, 5.6, and 8.4 respectively in patients without metabolic syndrome, and 33.3, 20.7, and 11.7 respectively in patients with metabolic syndrome ($P = .058$ cardiovascular events; $P = .05$ coronary events). In the multivariate analysis, the simultaneous presence of all four metabolic syndrome components significantly increased the global cardiovascular disease risk (RR=5.0; 95% CI, 1.6-15.9; $P = .006$) and the risk of coronary heart disease (RR=7.4; 95% CI, 1.3-41.1; $P = .02$), but not the risk of stroke.

Conclusions. The simultaneous presence of all four metabolic syndrome components is associated with an increase in the risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes.

Key words: X syndrome. Diabetes mellitus. Coronary heart disease.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. J.A. Gimeno Orna.
Balbino Orensanz, 19, 2.º B. 50014 Zaragoza. España.
Correo electrónico: mjpnosti@eresmas.com

Recibido el 27 de enero de 2004.

Aceptado para su publicación el 29 de abril de 2004.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad entre las personas con diabetes mellitus^{1,2}. La prevalencia de cardiopatía isquémica

ABREVIATURAS

RR: riesgo relativo.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
IMC: índice de masa corporal.
CC: cociente cintura cadera.
IAM: infarto agudo de miocardio.
AIT: accidente isquémico transitorio.
ACV: accidente cerebrovascular.
EAU: tasa de excreción de albúmina.
cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.
cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

mica en pacientes con diabetes tipo 2 oscila entre un 10 y un 25%³. Además, la diabetes mellitus hace que desaparezca el efecto protector del sexo femenino en la aparición de cardiopatía isquémica, como fue puesto de manifiesto en la cohorte de Rancho Bernardo⁴.

La diabetes tipo 2 es una enfermedad compleja, con anomalías en el perfil lipídico, en la presión arterial y en los factores de coagulación; no obstante, los factores de riesgo clásicos sólo explican un 25% del exceso de riesgo cardiovascular que se produce en la diabetes⁵. La presencia de resistencia insulínica podría ser uno de los factores que explicase el exceso de riesgo⁶.

El síndrome metabólico, o síndrome de resistencia insulínica, consiste en una asociación de alteración del metabolismo de la glucosa, obesidad abdominal, dislipemia e hipertensión, y se ha demostrado que contribuye a la aparición de enfermedad cardiovascular⁷. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado una definición del síndrome metabólico con fines operativos⁸.

Hay pocos datos en la literatura⁶ que analicen de modo prospectivo la asociación entre resistencia insulínica y morbimortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2.

Los objetivos de nuestro trabajo fueron: *a*) estudiar la incidencia de enfermedad cardiovascular en una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2 sin proteinuria, y *b*) analizar la contribución de componentes del síndrome metabólico a la aparición de eventos cardiovasculares.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño

Estudio de cohortes prospectivo.

Población en estudio

Entre el 1 de junio de 1994 y el 1 de junio de 1998 se seleccionó a pacientes con diabetes tipo 2, procedentes de las consultas externas de endocrinología del

Hospital Comarcal de Alcañiz, con una población de referencia de 70.000 personas, que cumplieran los siguientes criterios: diabetes diagnosticada por los criterios de la OMS vigentes en ese momento⁹, edad superior a 35 años en el momento del diagnóstico de la diabetes e independencia de insulina al menos 1 año tras el diagnóstico de la enfermedad (n = 463).

Para el presente trabajo se excluyó a los pacientes con proteinuria (n = 27) o con datos ausentes para alguna de las variables definitorias de síndrome metabólico (n = 118); quedó un total de 318 pacientes válidos para el seguimiento.

Variables basales

Para cada paciente se recogieron las siguientes variables:

– Variables clínicas: edad, sexo, tiempo de evolución conocido de la enfermedad, peso en kg (medido en ropa ligera y sin zapatos, con precisión de 500 g), talla (precisión de 1 cm), índice de masa corporal (IMC) definido como peso en kg/cuadrado de la talla en m, diámetros de la cintura a nivel del ombligo y de la cadera en la parte más ancha de la región glútea, con cálculo del cociente cintura/cadera (CC) y presión arterial sistólica y diastólica (promedio de 3 determinaciones obtenidas tras 10 min de reposo en sedestación, con un manguito adecuado a la circunferencia del brazo y con una precisión de 5 mmHg). Se clasificó a los pacientes según su hábito tabáquico en fumadores activos, ex fumadores y no fumadores, y según su tratamiento anti-diabético en tratados con dieta, hipoglucemiantes orales o insulina.

– Variables bioquímicas: se realizó una extracción de sangre venosa tras un ayuno nocturno de 10 h y antes de la administración de la medicación antidiabética. Se recogió orina de 24 h y, tras excluir una infección urinaria, se determinó la tasa de excreción de albúmina (EAU). Las muestras se clasificaron como normoalbuminúricas (< 30 mg), microalbuminúricas (30-300 mg) y macroalbuminúricas o proteinúricas (> 300 mg).

Definición de síndrome metabólico

Una persona con diabetes tiene el síndrome metabólico, según la OMS⁸, si cumple 2 o más de los criterios siguientes: hipertensión (presión sistólica > 160 mmHg y presión diastólica > 90 mmHg, o tratamiento con hipotensores), dislipemia (triglicéridos > 150 mg/dl y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] < 35 mg/dl en el varón o menor de 40 mg/dl en la mujer), obesidad (IMC > 30 y CC > 0,9 en el varón o mayor de 0,85 en la mujer) y microalbuminuria (tasa de excreción de albúmina > 30 mg en 24 h).

Métodos bioquímicos

Las mediciones de colesterol, triglicéridos, cHDL y glucosa se realizaron mediante autoanizador Shimadzu CL 7200. La hemoglobina glucosilada se midió en analizador automático Cobas Mira Plus, con un rango de normalidad entre 4,5 y 5,7%. La microalbuminuria se determinó con un método inmunoturbidimétrico. El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) se calculó con la fórmula de Friedewald cuando los triglicéridos fueron inferiores a 400 mg/dl.

Seguimiento de la cohorte

Se siguió de modo prospectivo a todos los pacientes hasta su fallecimiento ($n = 21$; 6,6%) o hasta la fecha de cierre del estudio el 31 de octubre de 2001. Se definió angina de inicio como la nueva aparición de dolor de características coronarias con confirmación mediante la prueba de inducción de isquemia y coronariografía. Se definió infarto de miocardio como la constatación en la historia clínica de ingreso por dolor torácico con cambios electrocardiográficos típicos y elevación característica y descenso progresivo de las cifras de la fracción MB de la creatinina y troponina I (disponible esta última desde febrero del año 2000 en nuestro hospital). Un accidente cerebrovascular fue definido como un déficit neurológico que persistía más de 24 h y un accidente isquémico transitorio, como un déficit neurológico que se resolvía completamente en menos de 24 h. Las causas de muerte se obtuvieron a partir de la historia clínica hospitalaria o mediante contacto con el médico de atención primaria que firmó el certificado de defunción y se codificaron siguiendo el ICD-9. En 1 caso (0,3%) la fecha de defunción se obtuvo del registro civil, sin poderse determinar la causa de la muerte. En 2 pacientes (0,6%) no se pudo determinar su condición vital y fueron considerados pérdidas en el seguimiento.

Métodos estadísticos

Las variables cuantitativas se describen mediante sus medias \pm desviación estándar (DE) o mediante su mediana y rango intercuartil (triglicéridos) y las cualitativas, mediante distribución de frecuencias. La comparación de variables cuantitativas se realizó mediante la prueba de la *t* de Student para muestras independientes y la de variables cualitativas, mediante la prueba de la χ^2 , con test de tendencia lineal cuando era apropiado. Los valores de triglicéridos se transformaron logaritmicamente para normalizar su distribución.

Las tasas de eventos cardiovasculares totales, coronarios y cerebrovasculares, fueron expresadas como número de sucesos por cada 1.000 personas/año. La comparación de la supervivencia libre de estos eventos

entre pacientes con y sin síndrome metabólico se realizó mediante el análisis de Kaplan-Meier y la prueba de rangos logarítmicos. Los sujetos fueron retirados tras la aparición del primer evento vascular.

Para evaluar la contribución independiente de la presencia o ausencia de síndrome metabólico y del número de sus componentes a la aparición de sucesos cardiovasculares, se realizó un análisis multivariante con regresión de riesgos proporcionales de Cox. Se utilizaron los riesgos relativos (RR) con sus intervalos de confianza (IC) del 95% como una aproximación a las *hazards ratio*. La variable dependiente principal analizada fue una combinación de angina de inicio, infarto de miocardio (IAM) fatal o no fatal, accidente isquémico transitorio (AIT), accidente cerebrovascular (ACV) fatal o no fatal o amputación de extremidades inferiores. También se analizaron como variables dependientes secundarias los eventos coronarios (combinación de angina de inicio e infarto de miocardio fatal o no fatal) y cerebrovasculares (combinación de accidente isquémico transitorio y accidente cerebrovascular fatal o no fatal). La variable independiente principal se codificó de modo binario (0-1 componente del síndrome metabólico frente a 2 o más) o en 4 categorías (0-1/2/3/4 componentes) con codificación respecto a la categoría de referencia. Se ajustaron los modelos para las variables que predijeron eventos de modo significativo en análisis univariante o por su sentido clínico.

Se consideraron significativas las asociaciones con $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyó a 318 pacientes de los 463 inicialmente seleccionados. Los pacientes incluidos difirieron de los excluidos sólo en presentar una menor presión arterial sistólica inicial (143 frente a 149 mmHg; $p = 0,012$). Las características iniciales de los sujetos y la distribución de los factores de riesgo del síndrome metabólico en el grupo total y en los pacientes que desarrollaron o no eventos cardiovasculares durante el seguimiento quedan reflejados en la tabla 1. La prevalencia inicial de síndrome metabólico fue de 77%. Los pacientes en los que apareció un evento cardiovascular tenían mayor edad, menores cifras de cHDL y mayores prevalencias iniciales de microalbuminuria y de síndrome metabólico.

La duración media del seguimiento fue de $4,6 \pm 1,5$ años. Se produjeron 11 (3,5%) anginas de inicio, 8 (2,5%) IAM no fatales, 6 (1,9%) IAM fatales, 6 (1,9%) AIT, 9 (2,8%) ACV no fatales, 1 (0,3%) ACV fatal y 1 (0,3%) amputación por encima de la rodilla; se obtuvo una tasa global de enfermedad cardiovascular de 28,6/1.000 pacientes/año. Hubo 13 (4,1%) muertes no vasculares y 1 (0,3%) muerte de causa desconocida, con una tasa global de mortalidad de 14,3/1.000 pacientes/año.

TABLA 1. Características generales y presencia de componentes del síndrome metabólico en el grupo total y clasificado por la aparición o no de eventos vasculares totales durante el seguimiento

Variables	Grupo total	Sin enfermedad vascular	Enfermedad vascular	p
Pacientes (n)	318	276	42	
Sexo (varones, %)	40,9	40,0	47,6	NS
Edad (años)	64,6 ± 9,1	64,0 ± 9,3	68,0 ± 6,3	0,001
Evolución (años)	10,8 ± 7,7	10,9 ± 7,8	10,4 ± 7,0	NS
IMC	29,2 ± 4,4	29,2 ± 4,5	29,2 ± 3,9	NS
CC	0,98 ± 0,1	0,98 ± 0,1	0,98 ± 0,1	NS
PAS (mmHg)	143 ± 19,5	143 ± 19,0	146 ± 19,0	NS
PAD (mmHg)	79 ± 12	79 ± 12	81 ± 11	NS
Colesterol (mg/dl)	219 ± 39	218 ± 38	224 ± 43	NS
Triglicéridos (mg/dl) ^a	113 (76-156)	112 (75-156)	117 (79-160)	NS
HDL (mg/dl)	44 ± 12	44 ± 12	39 ± 10	0,04
LDL (mg/dl)	149 ± 33	148 ± 33	155 ± 36	NS
Glucemia (mg/dl)	185 ± 56	186 ± 56	185 ± 51	NS
HbA _{1c} (%)	7,76 ± 1,5	7,8 ± 1,5	7,7 ± 1,4	NS
Macroangiopatía (%)	21,4	20,3	28,6	NS
Fumadores activos (%)	11,7	11,0	16,7	NS
Tratamiento insulínico (%)	42,1	43,3	35,7	NS
Prevalencia obesidad (%)	97,2	97,1	97,6	NS
Prevalencia HTA (%)	55,0	54,3	59,5	NS
Prevalencia dislipemia (%)	41,8	41	47,6	NS
Prevalencia MAL (%)	23,9	21,0	43,0	0,003
Prevalencia síndrome metabólico (%)	77,0	75,5	88,1	0,046

CC: cociente cintura cadera; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; Macroangiopatía: prevalencia inicial de enfermedad cardiovascular; MAL: microalbuminuria; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

^aLos triglicéridos se expresan como mediana y rango intercuartil dada su distribución alejada de la normalidad; el resto de las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar.

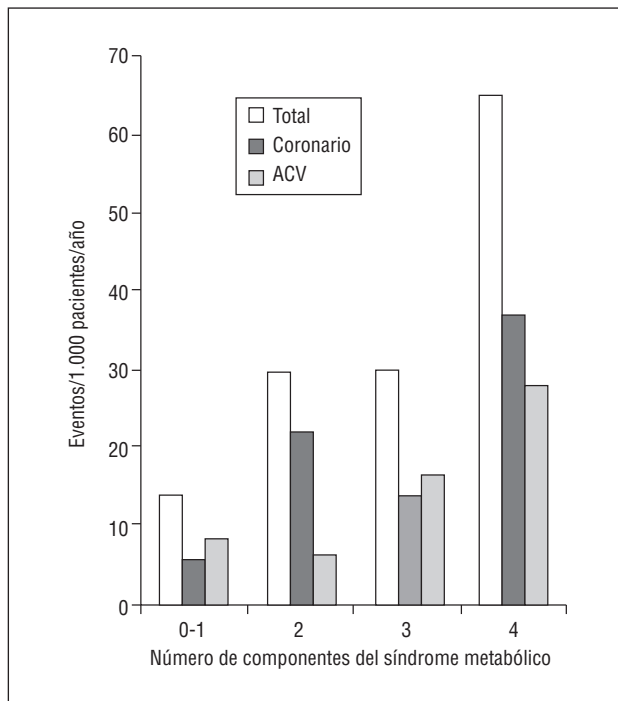


Fig. 1. Tasa, según el número de componentes del síndrome metabólico, de eventos totales (14,0, 29,7, 30,0 y 65,0), coronarios (5,6, 22,0, 14,0 y 37,0) y cerebrovasculares (8,4, 6,2, 16,6 y 27,8) por cada 1.000 pacientes/año. La tendencia lineal para el incremento de riesgo de eventos a medida que aumentaba el número de componentes del síndrome metabólico fue significativa para eventos totales (p = 0,022), pero no para eventos coronarios o cerebrovasculares por separado.

Las tasas de incidencia de enfermedad cardiovascular global, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular se incrementaron a medida que aumentaba el número de componentes del síndrome metabólico (p = 0,022 en tendencia lineal para eventos totales; fig. 1).

Las tasas de enfermedad cardiovascular global, coronaria y cerebrovascular, expresadas por cada 1.000 pacientes/año, fueron: 14,0, 5,6 y 8,4, en pacientes sin síndrome metabólico, y 33,3, 20,7 y 11,7, respectivamente, en pacientes con síndrome metabólico. La diferencia en las curvas de supervivencia entre pacientes con y sin síndrome metabólico para la variable principal (enfermedad cardiovascular total) quedó en el límite de la significación estadística (p = 0,058; fig. 2). También fue significativamente diferente la supervivencia libre de enfermedad coronaria (p = 0,05; fig. 2), pero no la supervivencia libre de enfermedad cerebrovascular (p = 0,63).

En la prueba de Mantel-Cox univariante, la presencia de síndrome metabólico incrementó el riesgo de enfermedad vascular total (RR = 2,4; IC del 95%, 0,9-6,1; p = 0,06) y coronaria (RR = 3,8; IC del 95%, 0,9-16,3; p = 0,06) en el límite de la significación estadística, pero no aumentó el riesgo de enfermedad cerebrovascular (RR = 1,3; IC del 95%, 0,4-4,7; p = NS). Cuando se introdujeron los componentes del síndrome metabólico codificados en 4 categorías, la presencia de 4 componentes incrementó significativamente el riesgo

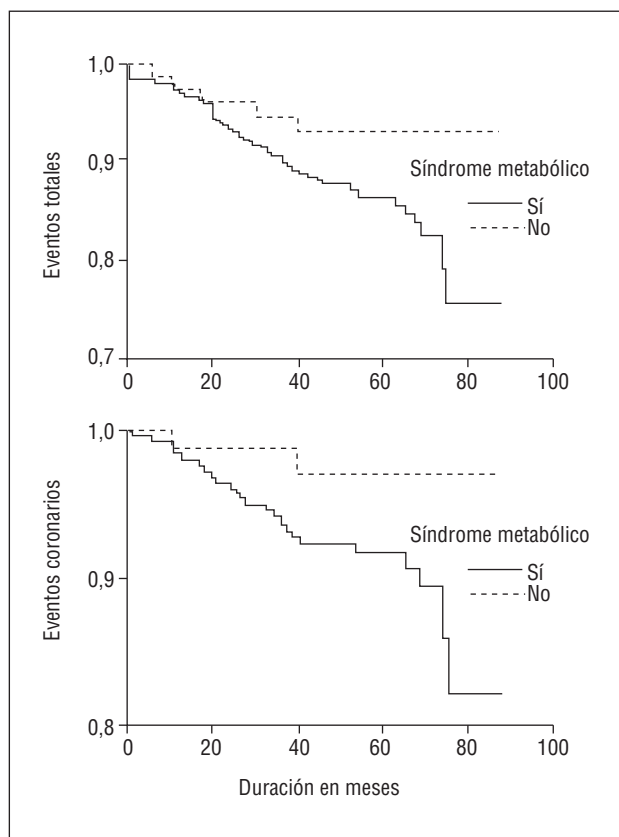


Fig. 2. Curva de supervivencia libre de eventos totales (RR = 2,4; $p = 0,06$, Mantel-Cox) y coronarios (RR = 3,8; $p = 0,06$, Mantel-Cox) en pacientes con hallazgos definitorios de síndrome metabólico ($n = 245$) y sin ellos ($n = 73$).

de enfermedad global (RR = 4,7; IC del 95%, 1,5-14,9; $p = 0,008$) y coronaria (RR = 7,0; IC del 95%, 1,3-38,0; $p = 0,025$), pero no cerebrovascular (RR = 3,2; IC del 95%, 0,6-16,0; $p = \text{NS}$).

Otros predictores univariantes de enfermedad vascular global, coronaria y cerebrovascular con $p < 0,1$ quedan reflejados en la tabla 2.

En el análisis multivariante se ajustó para edad, tabaquismo y hemoglobina glucosilada. No se ajustó para cHDL o microalbuminuria porque ya formaban parte de la definición de síndrome metabólico. Este

ajuste no modificó de forma clínicamente importante el riesgo conferido por la presencia de síndrome metabólico para eventos totales (RR = 2,3; IC del 95%, 0,9-5,9; $p = 0,08$) o coronarios (RR = 3,7; IC del 95%, 0,9-15,7; $p = 0,08$), ni tampoco el riesgo conferido por la presencia simultánea de los 4 componentes para enfermedad total (RR = 5,0; IC del 95%, 1,6-15,9; $p = 0,006$) o coronaria (RR = 7,4; IC del 95%, 1,3-41,1; $p = 0,02$).

DISCUSIÓN

El principal hallazgo de nuestro trabajo ha sido la observación de un incremento del riesgo cardiovascular total y coronario en los pacientes con diabetes tipo 2 que presentaban mayor número de hallazgos definitorios de síndrome metabólico.

La prevalencia de síndrome metabólico depende de la definición de los componentes que lo conforman. En un reciente estudio con aplicación de los criterios de la OMS¹⁰, la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con diabetes tipo 2 fue similar a la de nuestra población, en torno al 80%. También en nuestros pacientes el componente más prevalente fue la presencia de obesidad. Estos datos concuerdan con los obtenidos mediante cuantificación de resistencia insulínica: así, en el estudio Bruneck¹¹, la prevalencia de resistencia a la insulina mediante modelo HOMA fue de un 84% en diabéticos tipo 2.

La importancia clínica del síndrome metabólico se relaciona con su potencial impacto en la morbilidad y mortalidad cardiovascular de pacientes con y sin diabetes. En el estudio de Lakka et al¹², con exclusión de pacientes diabéticos, la presencia de síndrome metabólico triplicó el riesgo de mortalidad cardiovascular. Del mismo modo, la asociación de IMC elevado, hipertrigliceridemia, descenso de cHDL e hiperinsulinemia predijo la mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 en el estudio de Lehto et al¹³. La presencia de síndrome metabólico según la definición de la OMS se asoció a enfermedad coronaria en pacientes con diabetes tipo 2 en 2 estudios de Isomaa et al, con riesgo relativo de 3,84¹⁴ y de 2,23¹⁰, respectivamente. En nuestro trabajo, el síndrome metabólico se

TABLA 2. Variables predictoras en el análisis univariante con $p < 0,1$ para la aparición de eventos vasculares totales, coronarios y cerebrovasculares

Variable	Enfermedad vascular global			Enfermedad coronaria			Enfermedad cerebrovascular		
	RR	IC del 95%	p	RR	IC del 95%	p	RR	IC del 95%	p
Edad (1 año)	1,05	1,015-1,1	0,0065	—	—	—	1,1	1,02-1,16	0,014
cHDL (1 mg/dl)	0,96	0,93-0,99	0,03	0,97	0,93-1,0	0,07	0,94	0,89-0,98	0,011
Microalbuminuria	2,7	1,5-4,9	0,0016	2,9	1,3-6,4	0,03	2,7	1,0-7,2	0,05

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo (no ajustado) conferido por cada variable.

asoció a un RR ajustado de 2,3 para enfermedad cardiovascular total y de 3,7 para enfermedad coronaria, en línea con los estudios anteriores.

No es sorprendente la predicción del riesgo vascular por la presencia de síndrome metabólico, ya que todos sus componentes por separado se han asociado a morbilidad y mortalidad cardiovascular en numerosos estudios y han sido objeto de atención por parte de las sociedades científicas¹⁵⁻¹⁸.

La forma de dislipemia más característica de la diabetes tipo 2 es el aumento de los triglicéridos y el descenso de cHDL¹⁹. En un estudio amplio publicado en 1997²⁰ se incluyeron datos de 1.059 pacientes con diabetes tipo 2; en un seguimiento de 7 años, la mortalidad coronaria se asoció, tras un ajuste multivariante, a un aumento de los triglicéridos, un descenso del cHDL, colesterol no HDL y cociente cHDL/colesterol total, lo que refleja la importancia de la dislipemia integrante de la definición de síndrome metabólico.

En el Multiple Risk Factor Intervention Trial²¹, la tasa de mortalidad se elevó del 0,5 al 2,4% anual, con una presión arterial sistólica menor de 120 mmHg hasta una presión mayor de 200 mmHg en el subgrupo de pacientes diabéticos.

En diabéticos tipo 2 la excesiva grasa abdominal se ha asociado a pobre control metabólico, dislipemia y complicaciones cardiovasculares²². No obstante, no hay estudios prospectivos que hayan analizado la contribución específica del CC a la mortalidad en la diabetes tipo 2, probablemente debido a la alta prevalencia de elevación de ese índice en este grupo de enfermos, como hemos constatado en nuestro estudio.

En un metaanálisis²³ se calculó que la *odds ratio* conferida por la presencia de microalbuminuria a la aparición de eventos cardiovasculares fatales y no fatales era de 2. Se han dado 2 explicaciones al incremento de morbimortalidad cardiovascular de los pacientes con microalbuminuria. Por un lado se ha sugerido que podría ser un indicador de síndrome metabólico, y por otro se ha apuntado la posibilidad de que la microalbuminuria sea una complicación de la hiperglucemia y la hipertensión, y que traduzca un estado de disfunción endotelial generalizado²⁴.

Nuestros datos confirman en nuestro medio la importancia etiológica de los componentes del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular del paciente con diabetes tipo 2. Hubo asociación significativa entre la presencia simultánea de 4 componentes del síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular y coronaria tras ajustar por otros potenciales factores de confusión, secuencia temporal evidenciada por la naturaleza prospectiva del estudio e incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares a medida que el número de componentes definitorios de síndrome metabólico aumentaba, aportando el gradiente dosis-respuesta que apoya el concepto de causalidad. La presencia de síndrome metabólico según la definición

de la OMS (2 o más componentes) quedó en el límite de la significación estadística, probablemente debido al limitado número de sujetos.

Una limitación del estudio es haber tenido que excluir a los sujetos que presentaban proteinuria, debido a que la microalbuminuria era un hallazgo definitorio de síndrome metabólico, así como a aquellos con datos incompletos. Esta exclusión de sujetos con falta de datos disminuyó la potencia estadística, pero es poco probable que causase un sesgo de selección, ya que los pacientes incluidos y excluidos por este motivo sólo diferían en su presión sistólica inicial. Otra limitación del estudio es no haber incluido alguna determinación directa o indirecta de resistencia insulínica, ya que tanto el modelo HOMA⁶ como la dosis de insulina²⁵ se han considerado factores independientes de riesgo vascular en pacientes con diabetes tipo 2. Tampoco podemos descartar que la utilización de la definición de síndrome metabólico del National Cholesterol Education Program (ATP-III)²⁶ pudiese haber conducido a resultados diferentes, ya que no incluye en su definición la presencia de microalbuminuria. Finalmente los pacientes provenían de una consulta especializada, por lo que pueden no ser representativos del conjunto de diabéticos tipo 2.

Dado que la diabetes tipo 2 es una enfermedad heterogénea, con una proporción variable de resistencia insulínica y de defecto de secreción, y que el riesgo vascular es más elevado en los pacientes en que predomina la resistencia a la insulina²⁷, es importante detectarlos clínicamente para aplicar las medidas terapéuticas preventivas adecuadas, ya que, además, el pronóstico de los pacientes con diabetes tras la aparición de un evento coronario es peor que en los no diabéticos²⁸.

CONCLUSIONES

Hemos observado en una población de pacientes con diabetes tipo 2 que la presencia simultánea de los 4 componentes del síndrome metabólico, según la definición de la OMS, se asocia a incrementos del riesgo cardiovascular global y coronario. Los datos de nuestro trabajo apoyan la utilidad de la definición de los componentes del síndrome metabólico adoptados por la OMS para predecir el riesgo. Por ello, consideramos útil la aplicación de esta definición para detectar el subgrupo de pacientes con diabetes tipo 2 con mayor grado de resistencia insulínica y mayor riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, Ajani UA, Moreno-John G, Buring JE, et al. Diabetes and all cause coronary heart disease mortality among US male physicians. Arch Intern Med 2001;161:242-7.

2. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2001;161:1717-23.
3. Esmatjes E, Vidal J. Patología cardíaca de origen extracardíaco. Repercusiones cardíacas de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:661-70.
4. Barrett Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1991;265:627-31.
5. Bierman EL. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb* 1992;12:647-56.
6. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zennari L, et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2002;25:1135-41.
7. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev* 1998;20:157-72.
8. Alberti KG, Zimmet PZ, for the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
9. World Health Organization Study Group on Diabetes Mellitus. Technical report series 727. Geneva: WHO, 1985.
10. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
11. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollonzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998;47:1643-9.
12. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusala E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
13. Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000;43:148-55.
14. Isomaa B, Henricsson M, Almgren P, Tuomi T, Taskinen MR, Groop L. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2001;44:1148-54.
15. Magro-López AM, Molinero de Miguel E, Saéz-Meabe Y, Narváez-Gofinondo I, Saéz de Lafuente-Chivite JP, Sagastagoitia-Gorostiza JD, et al. Prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular en mujeres de Vizcaya. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:783-8.
16. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordoñas J, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.
17. Verdecchia P, Angeli F. Séptimo informe del Joint National Committee para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial: el armamento está a punto. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:843-7.
18. González-Juanatey JR, Mazón-Ramos P, Soria-Arcos F, Barrios-Alonso V, Rodríguez-Padial L, Bertomeu-Martínez V. Actualización (2003) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:487-97.
19. Rodríguez BL, Curb JD, Burchfiel CM, Huang B, Sharp DS, Lu GY, et al. Impaired glucose tolerance, diabetes and cardiovascular disease risk factor profiles in the elderly. The Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 1996;19:587-90.
20. Lehto S, Ronnema T, Haffner S, Pyörälä K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle aged patients with NIDDM. *Diabetes* 1997;46:1354-9.
21. 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.
22. Van Gaal L, Rillaerts E, Creten W, De Leeuw I. Relationship of body fat distribution pattern to atherogenic risk factors in NIDDM: Preliminary results. *Diabetes Care* 1988;11:103-6.
23. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non insulin dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157:1413-8.
24. Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC, Hackeng WH, Donker AJ, den Ottolander GJ. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease and endothelial dysfunction in non insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992;340:319-23.
25. Wollesen F, Berglund L, Berne C. Insulin resistance and atherosclerosis in diabetes mellitus. *Metabolism* 2002;51:941-8.
26. 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.
27. Birkeland KI, Kilhovd B, Thorsby P, Torjesen PA, Ganss R, Vaaler S, et al. Heterogeneity of non insulin dependent diabetes expressed as variability in insulin sensitivity, beta cell function and cardiovascular risk profile. *Diabet Med* 2003;20:37-45.
28. Marrugat J, Zamora A. Pronóstico de los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:751-62.