

## Control cardio-metabólico y prevención de complicaciones

---

Dr. Sandro Corigliano

*Endocrinólogo de la Clínica Anglo-Americana*

*Presidente Electo de la Sociedad Peruana de Endocrinología*

---

El primero que hizo una descripción asociando obesidad abdominal o visceral y enfermedad cardiovascular fue Morgagni en el siglo XVIII, él notó que en sus estudios de anatomía que los sujetos que tenían Obesidad Abdominal (o Visceral) tenían más riesgo de tener enfermedad cardíaca o cardiovascular. Pero es recién en el siglo XX cuando se comienza a apreciar esta asociación y en la década de los años 20, se da cuenta de la asociación entre la Diabetes y la Hipertensión arterial. Uno de estos observadores fue el profesor Marañón y luego, en los años 40 se comienza a ver que hay otros factores correlacionados, como la presencia de Hiperglicemia y Gota a la vez y que la distribución central de la grasa corporal es el elemento que tiene mayor presencia en esta asociación. Algunos comienzan a ponerle nombre a esa conjunción de entidades para producir riesgo cardiometabólico como por ejemplo, Síndrome Trimetabólico que asociaba Diabetes, Hiperlipidemia y Gota, o Síndrome Plurimetabólico de Avogaro del año 67 donde se incluía Obesidad, Diabetes, Hipertensión arterial e Hiperlipidemia. En el año 68 Menhert habla de Síndrome de Afluencia que asocia todas estas condiciones metabólicas y cardiovasculares con el estilo de vida moderno. Luego, en los 80, comenzamos a tener esto en cuenta como si fueran entidades propiamente y en el año 88 Gerald Reaven hace su famosa disertación sobre el Síndrome X o Síndrome de Resistencia a la Insulina, pensando que la resistencia tisular al efecto de la insulina era un punto en común para estas condiciones. Luego se ha hablado del Cuarteto de la Muerte, asociando Obesidad, Hipertensión, Hiperglicemia e Hiperlipidemia. Finalmente, ahora ya

no sólo se habla de la asociación de cuatro entidades, sino de al menos ocho en el "Octeto Ominoso" o más condiciones asociadas. Finalmente, lo que sí sabemos es que la mayor parte de la gente fallece por riesgo que está asociado a enfermedad cardiometabólica y esta a su vez está relacionada al Sobrepeso, la Obesidad, la alteración de los lípidos, situaciones que tienen que ver con inflamación, hipercoagulación, Hipertensión arterial o con la forma de vida moderna con sedentarismo, mala alimentación y tabaquismo y algunas condiciones étnicas, de género o de historia familiar.

Varias entidades han dado pautas para tener criterios establecidos para el Síndrome Metabólico, por ejemplo, tenemos los criterios del ATP-III, y debemos tener en cuenta es que estas condiciones deben ser evaluadas de la forma más sencilla posible para que la mayor parte de los médicos y el personal de salud las puedan encontrar a tiempo para poder hacer prevención.

Además de esta precisión del ATP-III, también tenemos las de la Federación Internacional de Diabetes, de la Asociación Americana de Corazón y del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, por ejemplo. Estas dos últimas, dan pautas sencillas para el diagnóstico como el incremento de la circunferencia abdominal, la elevación de la glicemia en ayunas, la Hipertensión arterial y la Hiperlipidemia que son condiciones que son fáciles de medir y diagnosticar.

Nunca como ahora la principal causa de muerte en el mundo es la enfermedad cardiovascular y ya hace más

de 50 años sabemos que hay incremento del riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en los sujetos que tienen Diabetes, y sabemos que un sujeto con este diagnóstico tiene varias veces más riesgo de sufrir Enfermedad Isquémica Coronaria que el resto de la población.

Un estudio poblacional reciente muestra además como el envejecimiento y el aumento de la población, incrementa a nivel global la mortalidad de causa cardiovascular. Tenemos ya una historia de 40 ó 50 años a nivel global haciendo prevención de estas enfermedades y sin embargo, la mortalidad se sigue incrementando. Durante el tiempo en que se realizó dicho estudio, entre los años 1990 y 2013, la mortalidad cardiovascular se incrementó en un 41%, esto fue de la mano con el envejecimiento de la población y el aumento de la población en general. Solamente en Europa Central se observó una disminución en este lapso de tiempo de la mortalidad por causa cardiovascular, debido a la intervención que se ha hecho para la prevención de estas condiciones.

Estudios en diferentes lugares han demostrado que los diabéticos que no han tenido enfermedad coronaria previa tienen igual riesgo al de los no diabéticos que ya la tuvieron y tienen mayor fatalidad que el resto de las personas. Eso se vio por ejemplo en el estudio MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), donde los diabéticos tenían 3 veces más chance de morir por enfermedad coronaria que los sujetos que no tenían Diabetes. Se dice que los pacientes al momento de diagnosticarse la Diabetes tienen, en un 50% Hipertensión arterial y el 30%, Dislipidemia.

Estos factores de riesgo igual que para los no diabéticos, predicen independientemente el riesgo de mortalidad. Los hospitales están llenos de sujetos que llegan por un evento cardiovascular o coronario y en ese momento recién se diagnostica que tienen Diabetes o una enfermedad precedente de esta. Uno de cada 5 pacientes diabéticos, siendo asintomático tiene una Isquemia de Miocardio silente.

Conocemos factores de riesgo que se asocian a eventos y muerte de causa cardiovascular, entonces, deberíamos tratarlos para prevenir enfermedad o muerte. A mayor nivel de glucosa, mayor tasa de mortalidad por causa cardiovascular. Si medimos la Hemoglobina glicosilada que es una expresión de la excursión glicémica en una

persona en los últimos meses, tenemos que mientras más alta esté, tanto en hombres como en mujeres, la muerte por causa cardiovascular se incrementa.

Los sujetos que tienen Diabetes (e incluso los que van a ser diagnosticados en el futuro) ya tienen aterogénesis o enfermedad vascular antes de hacerse el diagnóstico. Así el Estudio de Diabetes en la población de Ciudad de México muestra que los sujetos, no solo los diabéticos sino también los prediabéticos ya tienen enfermedad en las carótidas antes de tener diagnóstico de Diabetes.

A mayor número de factores de riesgo cardiometabólicos, se incrementa la Muerte por Enfermedad Cardiovascular, los Eventos de Angina Inestable y las situaciones de Revascularización Coronaria. Entonces, para Cualquier Causa de Muerte, mientras más número de condiciones cardiometabólicas estén presentes, habrá mayor probabilidad de eventos y si el sujeto ya tiene diagnóstico de Diabetes aumentará esta probabilidad.

La propensión hacia Diabetes de los sujetos que no han sido diagnosticados todavía ha sido largamente estudiada, así en el Programa de Prevención de Diabetes (DPP) de los Estados Unidos, se demostró que los sujetos con Falla de Tolerancia a la Glucosa, con glicemias mayores de 140 y menores de 200 mg/dl a las dos horas de la ingesta de glucosa anhidra en el Test de Tolerancia a la Glucosa Oral tenían un riesgo de 29% de progresar hacia Diabetes en los siguientes 3 años. En el Estudio de Prevención de Diabetes de Finlandia el 43% de los sujetos progresaron de Intolerancia (o Falla en la Tolerancia) a la Glucosa Oral hacia Diabetes en 6 años. En el estudio de Da Qing, el 68% de los sujetos progresaron de Intolerancia a la Glucosa hacia Diabetes en 6 años, lo que significa que, según todos estos estudios, podríamos intervenir para evitar la progresión hacia esta esta condición.

En esta serie de la Clínica Mayo, inicialmente con más de 8 mil sujetos, se siguió a más de 7,567. Tras casi 10 años el 10% de las personas que tenían más de 40 años tuvieron progresión hacia Diabetes mellitus y esta fue mayor conforme los sujetos tenían niveles más altos de glucosa. Los sujetos que tenían la glucosa en valores alrededor de 100 mg/dl, que es el punto de corte para el diagnóstico de Hiperglicemia en Ayunas o Alteración de la Glucosa en Ayunas, progresaba en un 7% hacia Diabetes en los siguientes años. Los que tenían entre 100 y 108

mg/dl progresaban casi en un 20% y los que tenían más de 110 mg/dl y menos de 126 mg/dl ó entre 110 y 124 mg/dl progresaban en más de 39, casi 40%. A mayor nivel de glucosa antes del diagnóstico de Diabetes, mayor riesgo de progresar hacia la enfermedad.

Los sujetos con Diabetes no solamente tienen eventos o riesgo de enfermedad cuando ya han sido diagnosticados, sino que ya están en condiciones de riesgo antes de eso. El estudio de prevalencia de Retinopatía hecha sobre sujetos de la encuesta NHANES, constituye una evidencia para determinar uno de los puntos de corte para el diagnóstico de Diabetes (según la Asociación Americana de Diabetes). Muestra cómo a partir de 101 mg/dl de glicemia, los sujetos del estudio comienzan a tener evidencia de Retinopatía (por enfermedad microangiopática), lo que es más manifiesto a niveles mayores a 110 mg/dl y mayor aun sobre 120 mg/dl. De esta evidencia, vienen los puntos de corte de 100 mg/dl ó de 126 mg/dl para el diagnóstico de Prediabetes y Diabetes, respectivamente.

Hemos visto que mientras más alta es la glucosa de las personas antes de tener diagnóstico de Diabetes, mayor riesgo tienen para progresar hacia esta entidad. Se ha desarrollado algunos scores para riesgo que incluyen Glicemia en Ayunas mayor de 100 y menor de 126 mg/dl, así como la Circunferencia de la Cintura, Presión arterial, Colesterol HDL y triglicéridos. Teniendo en cuenta una de estas formas de predicción, en los sujetos que tienen un score alto, de 60 sobre un total de 100, se podría evitar un caso de Diabetes si se trata a 24 sujetos. Entre los sujetos que tienen valores de glucosa mayores de 100 mg/dl, tratar 120 personas podría evitar un caso. O sea, es válido tratar de antemano a los sujetos con Hiperglicemia que aún no cumplen criterios de diagnóstico de Diabetes.

Algunas situaciones que están asociadas al Síndrome Metabólico como, por ejemplo, la Esteatosis Hepática (Hígado Graso), pueden predecir la enfermedad. Es elevada la prevalencia de Hiperglicemia como Prediabetes en los pacientes que tienen Hígado Graso No Alcohólico. Podemos ver como se presenta Diabetes en los sujetos que han tenido diagnóstico de Hígado Graso previamente.

En nuestro tiempo y por primera vez en la historia documentada de la humanidad, tenemos más sujetos con

Obesidad que personas con Desnutrición. Usualmente hemos crecido con el concepto, que la mayor parte de la población pobre del mundo era desnutrida, pero ahora las estadísticas actuales nos dicen que tenemos más sujetos con malnutrición por sobrepeso que con bajo peso. Estas situaciones no solamente se deben al estilo de vida sino también tenemos condiciones genéticas. Uno de los mayores riesgos para desarrollar la Obesidad es la condición genética. En un estudio se determinaron 11 alelos de riesgo para tener Obesidad y a los sujetos estudiados se les midió que tanta bebida azucarada tomaban, encontrándose que el riesgo relativo de desarrollar Obesidad según sus alelos de riesgo se incrementa con la ingesta de bebidas azucaradas, que es una forma de estimar además el estilo de vida para comer. Se incrementó en mayor número el Índice de Masa Corporal en sujetos con susceptibilidad genética para tener Obesidad cuando tomaron bebidas azucaradas (lo que significa un mal hábito de alimentación).

Un estudio israelí que incluyó 2 millones 300 mil personas adolescentes, de un promedio de 17 años de edad en el año 1967 al inicio de la observación y fueron seguidos hasta el año 2010 y evidencia cómo la Muerte por Enfermedad Coronaria, la Muerte Súbita y por Accidente Cerebrovascular se incrementan a mayor percentil de peso o de Índice de Masa Corporal. Los sujetos que tenían masa corporal en el percentil superior a 50 tuvieron mayor Mortalidad que los que lo tenían inferior a 50.

La Obesidad está especialmente asociada a Diabetes y a Enfermedad Cardiovascular, y parece que la inflamación juega allí un rol importante para desarrollar Disfunción Endotelial, Enfermedad Cardiovascular e incluso Diabetes.

Existe la hipótesis propuesta de que el incremento de adiposidad incrementa la inflamación y la síntesis de Adipokinas y esto produce una cascada que tiene que ver con el compromiso de los distintos componentes que se asocian en el Síndrome Metabólico y con la Enfermedad Cardiovascular y la Diabetes. Incluso habría relación con otras situaciones en las cuales está comprometida la Obesidad como, por ejemplo, el Síndrome de Apnea del Sueño o problemas osteoarticulares. Es decir, la Obesidad promueve la inflamación y al hacerlo se desencadena una serie de enfermedades. Se ha detectado que hay un incremento de actividad de receptores de Citoquinas que se producen en los Monocitos. Las personas que tienen

Síndrome Metabólico tienen una mayor producción de Interleuquinas que estimulan la inflamación en sujetos con Obesidad.

Hablando de riesgo cardiometabólico, el objetivo sería disminuir la progresión hacia Diabetes o alcanzar mejores metas del tratamiento para esta enfermedad; mejorar los factores de riesgo cardiometabólico tratando así de evitar o disminuir la Mortalidad y Morbilidad de causa cardiovascular. Podemos presentar algunas situaciones en que se ha demostrado que esto puede ocurrir. Por ejemplo, sabemos que los sujetos que hacen dieta y ejercicio tienen una baja de peso muy limitada y los que son sometidos a Cirugía Bariátrica, aunque los resultados son disímiles, pueden tener una disminución de peso generalmente mayor. Se puede observar que los sujetos tienen niveles de glucosa más bajos conforme tienen menores niveles de Insulina y menos kilogramos de peso e Índice de Masa Corporal. Esto sugiere que la disminución de peso corporal podría ayudar a prevenir la Diabetes. Cuando ya está hecho el diagnóstico de Diabetes, comparando la terapia médica convencional con la Cirugías Bariátrica, los sujetos que han sido sometidos a cirugía y que tienen menos peso corporal tienen niveles de Hemoglobina glicosilada más bajos y pueden muchas veces suspender el tratamiento farmacológico manteniendo la glicemia normal. Ya el UKPDS, estudio fundamental para Diabetes, demostró en los sujetos con Diabetes mellitus tipo 2 que mientras más estricto fue su control de enfermedad, mayor fue la reducción de riesgo. Disminuyendo la Muerte por Cualquier Causa en un 32%, el riesgo de eventos cerebrovasculares en más de 40%, de Insuficiencia Cardíaca Congestiva en 56% y el riesgo de Deterioro Visual de manera muy importante, en 47% y el de Progresión de Retinopatía en 34%.

Mientras más temprano se haga el control de Diabetes, más se podrá reducir eventos. Hay muchos estudios de control intensivo de glucosa sobre los efectos cardiovasculares. En estos estudios hechos en las décadas anteriores, la mayoría no demostró control sobre la enfermedad cardiovascular o disminución de riesgo de muerte cardiovascular. Se tiene mucha evidencia favorable en la reducción sobre todo de las condiciones microvasculares como la Neuropatía, Retinopatía o Nefropatía, pero no en Enfermedad Cardiovascular, pero era porque probablemente no teníamos en cuenta otros factores como la Hipertensión,

la Hiperlipidemia o la Obesidad, o sea, las otras condiciones asociadas al Síndrome cardiometabólico. Hay estudios que demuestran que al disminuir la Presión arterial se disminuye la mortalidad cardiovascular como en el estudio MRFIT o Framingham. Lo mismo se observó en estudios que fueron diseñados para evaluar la intervención en el tratamiento de Hipertensión como HOPE, HOT y LIFE entre otros.

También tenemos evidencia con tratamiento con Estatinas. Al mejorar la hiperlipidemia hay una reducción importante de riesgo de eventos cardiovasculares hasta de 24% en el Heart Protection Study comparando los sujetos tratados con los que tomaron placebo. Mientras más bajo es el LDL es mejor y esto nos lleva a una meta actual de tratamiento más estricta. Hace poco tiempo esperábamos reducciones del LDL a valores de 70 mg/dl en personas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular pero ahora esperamos reducciones a menos de 50 mg/dl. La intervención farmacológica en estos pacientes con compromiso cardiometabólico puede ser trascendental para evitar eventos finales de enfermedad.

Así como existe intervención terapéutica con la dieta y con fármacos para Hipertensión arterial y Dislipidemia, también están los fármacos para tratar la Diabetes. Los estudios con Metformina no han demostrado disminución de eventos, pero sí disminución o enlentecimiento de la progresión de enfermedad. Hay fármacos que usamos actualmente para Diabetes con los que se ha demostrado disminución de eventos cardiovasculares. Se ha estudiado diversos fármacos para Diabetes y su impacto y seguridad de uso en enfermedad cardiovascular. Los inhibidores SGLT-2 como la Empaglifozina y los Análogos de GLP-1 como la Liraglutida con los estudios EMPAREG y LEADER, han mostrado beneficio de tratamiento con la disminución de eventos cardiovasculares mayores, que es la mayor causa de muerte relacionada a Diabetes como enfermedad cardiometabólica.

En síntesis, la enfermedad cardiometabólica está asociada a una alta Morbilidad y Mortalidad. Su oportuno diagnóstico como el adecuado enfoque y tratamiento de los diferentes factores de la condición puede ayudarnos a disminuir la progresión de la enfermedad y disminuir los eventos cardiovasculares que son su costosa consecuencia tanto desde el punto de vista económico, como individual, familiar y social.