Diabetes mellitus tipo 2: control metabólico y complicaciones tardías

Sánchez-Garrido Escudero R[1], Rodríguez MI[1], Molina Casado MP[1], Martínez JL[1], Escolar JL[2]

[1]Delegación Provincial de Salud de Málaga.
[2]Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Málaga

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones tardías de la diabetes, principalmente las angiopáticas y neuropáticas, constituyen en nuestros días, por lo complejo de su patogenia, un problema no resuelto. Su tratamiento dista mucho de ser satisfactorio. La gran prevalencia mostrada y la consiguiente morbi-mortalidad representan un serio reto de salud[1,2].

La patogenia de estas alteraciones es diversa, poco esclarecida, con numerosas interconexiones genéticas y metabólicas entre sí. Con respecto a la macroangiopatía, se podría considerar como paradigmático el síndrome metabólico X de Raven, en el que están presentes e interrelacionados factores de riesgo[1]. La etiología de las complicaciones tardías de la diabetes mellitus tipo 2 lleva hoy día, a lo que se ha definido como el resultado de la acción de múltiples factores de riesgo, entre los que destacan en primer lugar los considerados como "habituales", entre los que se encuentran la diabetes, la hipertensión arterial, la dislipemia, el tabaquismo y la obesidad, y a los que más recientemente se han ido añadiendo otros, llamados por ello factores "emergentes", como los niveles de fibrinógeno, de lipoproteína (a), de homocisteína, o de proteína C reactiva, por sólo citar los más destacados. El concepto de múltiples factores de riesgo no solamente tiene interés en el plano fisiopatológico sino también en el plano terapéutico[3,4,5,6,7,8].

En el presente trabajo se trata de aportar algunos datos sobre las diferencias asociativas existentes entre las complicaciones diabéticas tardías más caracterizadas y su relación con el grado de control metabólico de la diabetes tipo 2, tema que ha sido ampliamente debatido con anterioridad y que pudiera ser anacrónico, tras las bases sentadas por el estudio DCCT en la diabetes tipo 1 y el UKPDS en la diabetes tipo 2. No obstante, los matices encontrados en las complicaciones crónicas de los pacientes de nuestro estudio, nos permiten profundizar en dicha asociación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha analizado la aparición de complicaciones tardías de la diabetes: neuropatía, coronariopatía, retinopatía, nefropatía, ictus cerebral y arteriopatía periférica, en relación con el grado de control metabólico de los pacientes. Se calculó un tamaño muestral estadísticamente representativo para la comarca de Antequera (Málaga). Se trata de una población de 103.426 habitantes y de características socio-económicas mayoritariamente rurales. La muestra pertenece a toda una zona sanitaria y los datos han sido obtenidos utilizando varias fuentes, constituidas tanto por los archivos clínicos disponibles en los diferentes niveles de actuación médica (primaria y especializada), como por la realización posterior de una encuesta personal, que completara los historiales.

El objetivo era realizar un estudio transversal en una población heterogénea en su procedencia asistencial, que respondiera a la situación real y espontánea de la enfermedad diabética en la zona. Los criterios del control metabólico de la diabetes se atuvieron a las recomendaciones de la Conferencia de Consenso Europeo de 1999, basados en los niveles

Tabla 1. **COMPARACIÓN DE PROPORCIONES Y SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA**

RETINOPATÍA			
Control metabólico	**Preproliferativa**		**Proliferativa**
Bueno	7	ns	8
	p<0,01		p<0,01
Malo	24	ns	21
ENFERMEDAD CORONARIA			
Control metabólico	**Angor**		**IAM**
Bueno	18	P<0,01	5
	p<0,01		p<0,01
Malo	35	P<0,05	19
ENFERMEDAD CEREBRO-VASCULAR			
Control metabólico	**AIT**		**ACV establecido**
Bueno	3	ns	6
	p<0,01		ns
Malo	13	ns	9
AFECTACIÓN RENAL			
Control metabólico	**Microalbuminuria**		**Insuficiencia renal**
Bueno	12	ns	6
	p<0,05		ns
Malo	23	p<0,01	7
ALTERACION NEUROLÓGICA			
Control metabólico	**Neuropatía**		
Bueno	63		
	p<0,001		
Malo	110		
ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA (Claudicación intermitente)			
Control metabólico	**Claudicación**		
Bueno	58		
	p<0,001		
Malo	105		

Número de casos: 232 con buen control (Hb glicada <6,5%); 211 con mal control (Hb glicada >6,5%).
Significaciones en valores de p ("ns" no significativo).
AIT: accidente isquémico transitorio.
IAM: infarto agudo de miocardio.
ACV: accidente vascular cerebral.

de hemoglobina (Hb) glicada; se define como buen control cifras inferiores o iguales a 6,5 %.

Se analizaron estadísticamente las asociaciones entre el control metabólico de la diabetes y las complicaciones, utilizando el programa de bioestadística médica RSIGMA. Se determinaron los parámetros de estadística básica, la predicción del tamaño de muestra y la comparación de porcentajes.

RESULTADOS

La muestra representativa calculada previamente comprendía 445 diabéticos tipo 2, que fueron aleatoriamente seleccionados; un 53% de mujeres y un 47% de varones. La edad media fue de 67 (+/- 2) años y la Hb glicada media fue de 7,09 (+/-1,79)%; no se encontraron en estos parámetros diferencias significativas entre sexos. Los porcentajes de factores de riesgo cardiovascular hallados fueron:

- obesidad, 26%
- hipertensión arterial, 50%
- dislipemia, 26%
- tabaquismo, 11,6%

Las complicaciones diabéticas tardías tuvieron la siguiente distribución:

- retinopatía, 13,5%
- coronariopatía, 14,8%
- ictus cerebral, 6%
- afectación renal, 9,2%
- neuropatía, 33,3%
- arteriopatía periférica, 31,4% (expresada como claudicación intermitente)

Se encontraron niveles de Hb glicada inferiores o iguales a 6,5 % en 202 casos (45,4%), que se calificaron como de buen control; valores superiores a esas cifras se consideraron como de mal control y se encontraron en los 243 casos restantes (54,6%).

Las complicaciones estudiadas fueron retinopatía, enfermedad coronaria, enfermedad cerebro-vascular, afectación renal, neuropatía y arteriopatía periférica *(Tabla 1)*.

RETINOPATÍA

La retinopatía preproliferativa (de base) comprendía 7 casos con buen control y 24 casos con mal control, con una diferencia estadística entre ambos grupos de $p<0,01$.

El número de casos con retinopatía proliferativa era de 8 para el grupo bien controlado y de 21 casos para el grupo con mal control, con diferencia significativa de $p<0,01$.

Mientras las cifras obtenidas en este estudio, referentes a la retinopatía proliferativa, se corresponden con lo reseñado en la bibliografía, no sucede así con las cifras correspondientes a la retinopatía preproliferativa, que son mucho menores de lo publicado por otros autores, y suponen aproximadamente la décima parte del valor esperado. El grado de control metabólico está muy relacionado con la incidencia de la retinopatía diabética en sus dos fases, preproliferativa y proliferativa.

ENFERMEDAD CORONARIA

El grupo correspondiente a casos con angor tenía buen control en 18 casos y mal control en 35, con diferencia significativa entre ambos ($p<0,01$).

Los infartos de miocardio (IAM) fueron 19 en el grupo de mal control y 5 en el de buen control, con diferencia significativa entre ambos ($p<0,01$).

Al comparar entre los casos de angor y de IAM, se aprecia cómo el grupo de casos de angor es significativamente superior al número de casos de IAM, Dicha significación en los casos de buen control ($p<0,01$) es algo superior a la de los casos de mal control ($p<0,05$).

ENFERMEDAD CEREBRO-VASCULAR

Solamente se obtuvieron diferencias significativas al comparar los grupos de buen y mal control con respecto a los accidentes isquémicos transitorios (AIT), en los que de 3 casos en el grupo de buen control se pasaba a 13 en el grupo de mal control ($p<0,01$). El resto de comparaciones no dio resultados significativos.

El grado de mal control metabólico está asociado a una mayor frecuencia de AIT que de accidentes vasculares cerebrales (ACV) establecidos. El número de éstos en relación con el grado de control no tiene significación estadística. En el grupo de buen control fueron 6 casos y 9 en el de mal control.

AFECTACIÓN RENAL

La presencia de microalbuminuria se dio en 12 casos con buen control y en 23 con mal control, con

diferencia estadísticamente significativa ($p<0,05$). La insuficiencia renal (6 casos en el grupo de buen control) no muestra diferencia significativa con el número de casos de mal control (7).

ALTERACIÓN NEUROLÓGICA

Se observa una asociación positiva y evidente con el grado de control metabólico: 63 casos en el grupo de buen control, frente a 110 casos en el grupo de mal control, con diferencia significativa ($p<0,001$).

ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA

Se obtuvo a partir de la existencia de claudicación intermitente de extremidades inferiores. Fueron 58 casos en el grupo de buen control y 105 casos en el grupo de mal control, con diferencia significativa ($p<0,001$).

DISCUSIÓN

La muestra se compone de enfermos diabéticos tomados al azar, con independencia de su ubicación sanitaria, bien hospitalaria, ambulatoria, de primer nivel, o de nivel especializado. Se trató de evitar así los posibles sesgos que pudiera ejercer una selección previa de pacientes en seguimiento especializado de diabetes mellitus. La muestra es por ello heterogénea y trata de reflejar el status real de la población diabética en la zona, vista en su globalidad.

La presencia de factores de riesgo cardiovascular y la incidencia de complicaciones crónicas presentadas en este estudio no difieren en gran medida de las publicadas por otros autores, tanto en el ámbito de la atención primaria[9,10] como en el de la especializada[11].

En la bibliografía se resalta la evidente mayor incidencia y mayor gravedad de las complicaciones en los pacientes diabéticos respecto de los no diabéticos[12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22]. Son ampliamente conocidas las asociaciones entre la diabetes mellitus y sus complicaciones tardías dependiendo del tipo de patología. Así, dichas relaciones son de mayor grado para las complicaciones con base neuro y microangiopática y en grado menor para las de naturaleza macroangiopática, en las que, aparte del fenómeno metabólico hidrocarbonado directo, otros factores pueden también jugar gran protagonismo[23,24]. Existen, sin embargo, menos referencias en las que se tenga en cuenta el grado de control metabólico de los diabéticos, relacionado con la variedad e intensidad de las complicaciones. La consideración referencial central del grado de control de la enfermedad diabética en este trabajo pone en evidencia la presencia de algunos resultados diferenciales en las asociaciones estudiadas. Estos datos permiten establecer algunos subgrupos patogénicos que pudieran aportar matices a la hora de establecer prelaciones de intervención terapéutica.

El estudio de las complicaciones, como la enfermedad coronaria, la cerebrovascular y la afectación renal, permiten extraer algunas consideraciones: en las situaciones con afectación vascular menos intensa, como son la de microalbuminuria, el angor y el AIT-ACV, se aprecia claramente una asociación significativa con el control glucémico. Posiblemente el carácter inicial, la fugacidad de la alteración y su potencial reversibilidad, puede estar mediado predominantemente por la alteración metabólica directa.

En los grados mayores de afectación vascular y orgánica, como son el ACV establecido, el IAM y la insuficiencia renal, la relación con la intensidad de control diabético es variable, pues o bien ésta no es significativa, como es el caso del ACV establecido y de la nefropatía; o bien ésta es menos significativa relativamente, como en el caso de IAM, si se compara con situaciones patogénicas menos intensas y/o evolutivamente más iniciales, como son respectivamente el antecedente de AIT, angor o la presencia de microalbuminuria.

Este comportamiento puede ser debido en parte a la existencia de otros factores, fuera del grado de control metabólico, que ejerzan una acción independiente. El papel que la hipertensión arterial juega en este contexto está ampliamente comentado y

comprobado en la bibliografía, al igual que los efectos de la obesidad y de la dislipemia[25,26]. Es conocido hoy día cómo la microalbuminuria, factor predictivo de afectación orgánica, sólo en un 19% de los casos desemboca en nefropatía manifiesta; en el resto, se normaliza hasta en un 60%. Por otro lado, solamente el 30% de las nefropatías diabéticas son secundarias a glomeruloesclerosis. Cuando en diabéticos normotensos, mediante el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o de antagonistas de los receptores de angiotensina, se evita la progresión de la microalbuminuria a lesión renal avanzada renal o se logra su desaparición, se observa una disminución de la tensión arterial a niveles inferiores de los basales, que oscilan, según las publicaciones, entre 115 y 130 mmHg de tensión sistólica[27,28,19]. Otros factores a tener en cuenta, como la disregulación neurovegetativa o la afectación microvascular cardiaca, frecuente en el diabético, parecen también coadyuvar a la aparición de alteraciones circulatorias, con efectos pasajeros, como otros autores manifiestan[29,30,31].

Se podría hacer hincapié por estos datos en el hecho de que en la diabetes mellitus las relaciones entre factores etiológicos y consecuencias patológicas no siempre parecen ser de igual intensidad. Parecen estar condicionadas por variaciones en una ecuación causa-efecto dependiente de muchas circunstancias; también parece ser decisivo el momento evolutivo de la enfermedad. Hasta un determinado grado de intensidad pueden ser reversibles, pero una vez organificadas las alteraciones no parece haber recuperabilidad. A este respecto, tanto la edad del paciente o el tiempo de evolución de la diabetes son factores decisivos en relación con la aparición de manifestaciones tardías.

Otros resultados obtenidos en este trabajo precisan algunos comentarios aparte, al mostrar divergencias con los datos publicados por otros autores. La mayor frecuencia de ACV-AIT en relación con la frecuencia del ACV establecido, observado en nuestra muestra, no se corresponde con los datos que aparecen en la bibliografía, en la que dicha relación se muestra inversa[32,33]. Hay que hacer hincapié en el hecho de que normalmente en pacientes no diabéticos la proporción de AIT es mucho mayor que la de ACV establecido[34]. La metodología empleada en este trabajo, al haber completado los datos de los registros clínicos existentes con los obtenidos por la encuesta personal efectuada, ha podido suponer un cribado más exhaustivo respecto a la indagación de la incidencia de antecedentes de un déficit neurológico leve y pasajero, que no hubieran sido manifestados y por lo tanto detectados en el curso de la asistencia médica habitual.

Otro aspecto a resaltar lo constituye la baja frecuencia encontrada aquí de retinopatía preproliferativa en comparación con la reflejada en la bibliografía[35,36,37]. Posiblemente esto sea debido al sesgo ocasionado por el origen de la población analizada. Como ya se ha mencionado más arriba, la muestra pertenecía a pacientes de una extracción asistencial médica heterogénea, en los que suelen predominar los procedimientos curativos sobre los preventivos, lo que impide detectar procesos asintomáticos incipientes.

Finalmente hay que advertir sobre el diseño transversal del estudio, lo que determina limitaciones a las conclusiones, que podrán ser completadas con las provenientes de los estudios evolutivos de carácter longitudinal.

Las complicaciones tardías de la diabetes mellitus tienen unas bases patogénicas complejas, en las que se encuentran implicados múltiples factores de riesgo. En la práctica el abordaje terapéutico global es en muchos casos insuficiente cuando no irrealizable. Dada la dificultad actual para prevenir las complicaciones tardías de la diabetes, se han estudiado aquí algunos detalles del sistema patogénico y se han correlacionado complicaciones con el grado de control metabólico. Se han observado asociaciones que pueden aportar detalles a su mejor conocimiento y que en algunas ocasiones incluso fueran transcendentes para la elaboración de un protocolo terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reaven GM. Multiple CHD risk factors in type 2 diabetes: beyond hyperglycaemia. Diabetes Obes Metab 2002; 4 (suppl 1): S13-18.

2. Serrano Rios M. Epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes. Int J Clin Pract 2001; 121 (suppl): 4-7.

3. Vinik AI, Vinik E. Prevention of the complications of diabetes. Am J Manag Care 2003; 9(3 suppl): S63-80.

4. Sobel BE. Effects of glycemic control and other determinants on vascular disease in type 2 diabetes. Am J Med 2002; 113 (suppl 6º): 12S-22S.

5. Isnard F, Eschwege E. Vascular complications of diabetes: is there a glycemic threshold?. Rev Prat 2001; 51(16): 1759-1764.

6. Feldstein CA, Arpa A. Arterial hypertension as a risk factor in the cardiovascular complications of diabetes mellitus. Rev Clin Esp 1992; 190(5): 243-248.

7. Eastman RC, Garfield SA. Prevention and treatment of microvascular and neuropathic complications of diabetes. Prim Care 1999; 26(4): 791-807.

8. Birrer M. Macroangiopathy in diabetes mellitus. Vasa 2001; 30(3): 168-174.

9. Zorrilla Torras B, Cantero JL, Martínez M. Estudio de la diabetes mellitus no insulino-dependiente en atencion primaria en la Comunidad de Madrid a través de la red de médicos centinelas. Atención primaria 1997; 20 (10): 543-548.

10. Zafra Mezcua JA, Méndez JM, Novalbos JP, Costa MJ, Failde I. Complicaciones crónicas en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en un centro de Salud. Atención Primaria 2000; 25(8): 529-534.

11. Massi-Benedetti M. The cost of diabetes type II in Europe. The CODE-2 Study. Diabetologia 2002; 45: S1-S5.

12. Roehmholdt ME, Palumbo PJ, Whisnant JP, Elveback LR.Transient ischemic attack and stroke in a community-based diabetic cohort. Mayo Clin Proc 1983; 58(1): 56-58.

13. Muranyi M, Fujioka M, He Q, Han A, Yong G, Csiszar K, Li PA. Diabetes activates cell death pathway after transient focal cerebral ischemia. Diabetes 2003; 52(2): 481-486.

14. Lithner F, Asplund K, Eriksson S, Hagg E, Strand T, Wester PO. Clinical characteristics in diabetic stroke patients. Diabete Metab 1988; 14(1): 15-19.

15. Riddle MC, Hart J. Hyperglycemia, recognized and unrecognized, as a risk factor for stroke and transient ischemic attacks. Stroke 1982; 13(3): 356-359.

16. Sugimoto T, Nakamura Y, Makino H. [Prevention and remission of diabetic nephropathy]. Nippon Rinsho 2003; 61(7): 1167-1171.

17. Tabaei BP, Al-Kassab AS, Ilag LL, Zawacki CM, Herman WH. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? Diabetes Care 2002 ; 25(2): 406-407.

18. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? Diabetes 2000; 49(9): 1399-1408.

19. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY.Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. JAMA 2003; 289(24): 3273-3277.

20. Colhoun HM, Lee ET, Bennett PH, Lu M, Keen H, Wang SL, Stevens L, Fuller JH. Risk factors for renal failure: the WHO Multinational Study of Vascular. Disease in Diabetes. Diabetologia 2001; 44 (suppl 2): S46-S53.

21. Bundo M, Auba J, Valles R, Torner O, Pérez AM, Massons J. Peripheral arteriopathy in type 2 diabetes mellitus. Aten Primaria 1998 15; 22(1): 5-11.

22. Perkins BA, Greene DA, Bril V. Glycemic control is related to the morphological severity of diabetic sensorimotor polyneuropathy. Diabetes Care 2001; 24(4): 748-752.

23. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Dutka D, Betteridge DJ, Ferrannini E, Camici PG. Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance. Diabetes 2002; 51(10): 3020-3024.

24. Tominaga M. [Risk factor: diabetes mellitus]. Rinsho Byori 1995; 43(2): 111-116.

25. Hou XH, Wang JH, Feng P. [Relation of hypertension to diabetic nephropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus -a pair-matched case-control study]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 2001; 23(1): 23-26.

26. Keane WF, Brenner BM, De Zeeuw D, Grunfeld JP, McGill J, Mitch WE, Ribeiro AB, Shahinfar S, Simpson RL, Snapinn SM, Toto R, RENAAL Study Investigators. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. Kidney Int 2003; 63(4): 1499-1507.

27. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med 2003; 348: 2285-2293.

28. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348: 383-393.

29. Jokinen V, Ukkola O, Airaksinen KE, Koistinen JM, Ikaheimo MJ, Kesaniemi YA, Huikuri HV. Temporal changes in cardiovascular autonomic regulation in type II diabetic patients: association with coronary risk variables and progression of coronary artery disease. Ann Med 2003; 35(3): 216-223.

30. Rana JS, Mukamal KJ, Morgan JP, Muller JE, Mittleman MA. Circadian variation in the onset of myocardial infarction: effect of duration of diabetes. Diabetes 2003; 52(6): 1464-1468.

31. Loimaala A, Huikuri HV, Koobi T, Rinne M, Nenonen A, Vuori I. Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. Diabetes 2003; 52(7): 1837-1842.

32. Lithner F, Asplund K, Eriksson S, Hagg E, Strand T, Wester PO. Clinical characteristics in diabetic stroke patients. Diabete Metab 1989; 14(1):15-19.

33. Fritz VU, Bilchik T, Levien LJ. Diabetes as risk factor for transient ischaemic attacks as opposed to strokes. Eur J Vasc Surg 1987; 1(4): 259-262.

34. Clairborne JS. Trasient ischemic attack. Clinical Practice. N Engl J Med 2002; 347: 1687-1692.

35. Liu DP, Molyneaux L, Chua E, Wang YZ, Wu CR, Jing H, Hu LN, Liu YJ, Xu ZR, Yue DK. Retinopathy in a Chinese population with type 2 diabetes: factors affecting the presence of this complication at diagnosis of diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2002; 56(2): 125-131.

36. Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jorgensen K, Sandvik L, Hanssen KF. Blood glucose concentrations and progression of diabetic retinopathy: the seven year results of the Oslo study. BMJ 1992; 304(6818): 19-22.

37. Ozmen B, Boyvada S.The relationship between self-monitoring of blood glucose control and glycosylated haemoglobin in patients with type 2 diabetes with and without diabetic retinopathy. J Diabetes Complications 2003; 17(3): 128-134.