



# **Determinaciones bioquímicas como indicadores del grado de control lipídico en la población con Diabetes Mellitus tipo 2 del área sanitaria de Ávila.**

Abril de 2010

**Título:** Determinaciones bioquímicas como indicadores del grado de control lipídico en la población con Diabetes Mellitus tipo 2 del área sanitaria de Ávila.

## **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad cardiovascular (definida como enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica) es la principal causa de morbi-mortalidad en los individuos con diabetes así como la principal responsable directa e indirecta de los costes económicos relacionados con la diabetes mellitus (DM)<sup>(1,2)</sup>.

Los sujetos con DM tienen un riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular de 2-4 veces superior al observado en la población general de similar edad y sexo<sup>(3)</sup>. En este sentido, las complicaciones cardiovasculares son responsables del 70-80 % de todas las causas de muerte en los sujetos con diabetes, y representan más del 75 % del total de las hospitalizaciones por complicaciones diabéticas. Las lesiones arteriosclerosas en los sujetos diabéticos se caracterizan por un desarrollo más rápido y precoz, afectación más generalizada y grave, mayor frecuencia de placas inestables, incidencia similar en ambos sexos y mayor presencia de isquemia-necrosis silente o con menor expresividad clínica.

Dentro de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, la dislipemia se considera el factor de riesgo modificable más importante en los pacientes con DM, incluso superior a la hemoglobina glicosilada, la tensión arterial sistólica y el hábito de fumar.

La dislipemia que normalmente se observa en los pacientes con DM se caracteriza por niveles plasmáticos bajos de colesterol HDL (c-HDL), cifras

elevadas de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y niveles plasmáticos normales o ligeramente elevados de partículas pequeñas y densas de colesterol LDL (c-LDL)<sup>(4)</sup>.

El presente trabajo se diseñó con el objetivo de conocer el grado de control lipídico utilizando diferentes parámetros analíticos en una muestra de pacientes con DM tipo 2 del área sanitaria de Ávila.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se incluyeron en el estudio 217 pacientes (97 varones y 120 mujeres; edad media±SD: 65,7±11,7 años, rango: 37-93) diagnosticados de DM tipo 2 que acudieron consecutivamente a la consulta externa de Endocrinología para valoración de su control metabólico entre marzo de 2009 y marzo de 2010 (periodo de inclusión en el estudio: 13 meses). En todos ellos se recogió información sobre sus datos demográficos y su tratamiento farmacológico para la diabetes (antidiabéticos orales y/o insulina). Esta información se muestra de forma resumida en la Tabla I.

<b><u>Distribución por sexos</u></b>			
<b>Varones (n, %)</b>		<b>Mujeres (n, %)</b>	
97 (44,7 %)		120 (55,3 %)	
<b><u>Edad (media±SD) (rango): 65,7±11,7 (37-93)</u></b>			
<b><u>Tratamiento farmacológico antidiabético (n, %)</u></b>			
<b>Sin tratamiento</b>	<b>ADOs</b>	<b>Insulina</b>	<b>ADOs + insulina</b>
3 (1,4 %)	100 (46,1 %)	57 (26,3 %)	57 (26,3 %)

**Tabla I:** Características demográficas y tratamiento para la diabetes de los pacientes incluidos en el estudio.

También se recogió la información sobre si habían presentado eventos cardiovasculares previos (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica). En base a los criterios anteriores, 180 de los 217 pacientes (82,9 %) no habían presentado eventos cardiovasculares mientras que si los habían presentado los 37 pacientes restantes (17,1 %) (Tabla II).

<b>Número total de pacientes: 217</b>	
<b>Sin eventos CV previos (n: 180)</b>	<b>Con eventos CV previos (n: 37)</b>
<b>Edad (media±SD) (rango)</b>	
65,4±11,9 (37-93)	72,8±8,6 (57-86)
<b>Distribución por sexos (Varón/Mujer)</b>	
75 / 105	22 / 15

**Tabla II:** Características de los pacientes en función de si habían presentado o no eventos cardiovasculares previos.

En todos los pacientes del estudio se determinó el control glucémico mediante la glucemia plasmática en ayunas y la hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>). También se determinaron los siguientes parámetros lipídicos: Colesterol total, c-LDL, c-HDL, colesterol no-HDL, triglicéridos y apolipoproteína B (apo B). Todas las determinaciones analíticas se hicieron en ayuno previo del paciente de entre 9 y 12 horas.

Las determinaciones bioquímicas se realizaron en el Servicio de Análisis Clínicos del Complejo Asistencial de Ávila, a excepción de la determinación de apo B que se realizó en el laboratorio Reference (Barcelona). La metodología empleada para las determinaciones bioquímicas fue la siguiente:

La glucosa se determinó mediante un método enzimático basado en la acción de la hexoquinasa. Para la determinación de HbA<sub>1</sub>C se utilizó un método de Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC: *high performance liquid chromatography*).

El colesterol total se determinó mediante un proceso catalítico de reacciones enzimáticas. El c-HDL se cuantificó mediante un método que combina la reacción enzimática de la colesterol oxidasa y posterior disolución con un detergente específico. Los triglicéridos se determinaron mediante un proceso catalítico de reacciones enzimáticas. Para la determinación de apo B se utilizó un método de nefelometría.

El valor de c-LDL no se determinó mediante análisis bioquímico. Este valor se calculó mediante la fórmula de Friedewald [c-LDL = Colesterol total – (triglicéridos/5) – c-HDL (en mg/dl)]. Esta fórmula asume que el valor de VLDL colesterol es equivalente al 20 % de los triglicéridos totales. Por tanto, esta fórmula sobreestima el valor de VLDL colesterol cuando los triglicéridos están elevados y, en consecuencia, infravalora el valor de c-LDL en los casos de hipertrigliceridemia; por tanto, cuando el nivel de

triglicéridos fue superior a 200 mg/dl no se calculó el valor de c-LDL, ya que este resultado estaría infravalorado.

De acuerdo con los criterios establecidos por la ADA (*American Diabetes Association*) en el año 2010 así como por otros consensos científicos se consideró un adecuado control glucémico cuando el nivel de HbA<sub>1</sub>C era inferior o igual a 7,0 %<sup>(5)</sup>.

Para la valoración del control lipídico también se utilizaron los criterios de control de la ADA, para lo cual se distinguió en el grupo de pacientes estudiados si existía o no antecedentes de eventos cardiovasculares. En los pacientes sin antecedentes cardiovasculares se consideró un adecuado control lipídico cuando los valores de c-LDL, colesterol no-HDL y triglicéridos eran inferiores a 100 mg/dl, 130 mg/dl y 150 mg/dl, respectivamente; mientras que los de c-HDL eran superiores a 40 y 50 mg/dl en varones y mujeres, respectivamente. Por su parte en los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular se consideró un adecuado control lipídico cuando los valores de c-LDL y colesterol no-HDL eran inferiores a 70 mg/dl y 100 mg/dl, respectivamente; mientras que el criterio de control no era diferente para los parámetros triglicéridos y c-HDL (inferiores a 150 mg/dl; y superiores a 40 y 50 mg/dl en varones y mujeres, respectivamente)<sup>(5)</sup>.

En lo referente al valor del parámetro apo B como indicador del control lipídico en la población diabética, en el año 2008 se publicó un documento de consenso de la ADA y de la *American College of Cardiology*

(ACC) en el que establece la utilidad de la apo B como indicador de control lipídico en la población diabética, estableciendo unos valores inferiores a 90 y 80 mg/dl, como límites de buen control en pacientes con DM sin y con antecedentes cardiovasculares previos, respectivamente<sup>(6)</sup>.

Análisis de los datos: Para el estudio descriptivo de los datos cuantitativos se ha utilizado la media y la desviación estándar de la media como medidas de localización y dispersión, respectivamente. En ocasiones también se informa del valor de la mediana como medida de localización. Se realizó un análisis estadístico de los resultados. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando el p-valor fue igual o inferior a 0,05.

## **RESULTADOS**

Los valores medios de HbA<sub>1</sub>C y glucemia plasmática en ayunas fueron de (media±SD) 7,9±1,4 % (r: 5,4-11,9) (valor de la mediana: 7,7) y de 164,5±49,3 mg/dl (r: 46-360) (valor de la mediana: 158), respectivamente (Tabla III, página 20). El porcentaje de individuos que presentaban un buen control glucémico, en base al valor de HbA<sub>1</sub>C ( $\leq 7,0$  %) fue del 32,7 % (Tabla IV y Figura 1).

Si agrupamos a los pacientes en función de si tenían antecedentes de complicaciones cardiovasculares; en el grupo de pacientes sin antecedentes cardiovasculares (n: 180), los valores medios de HbA<sub>1</sub>C y glucemia plasmática en ayunas fueron de (media±SD) 7,8±1,4 % (r: 5,4-11,9) (valor

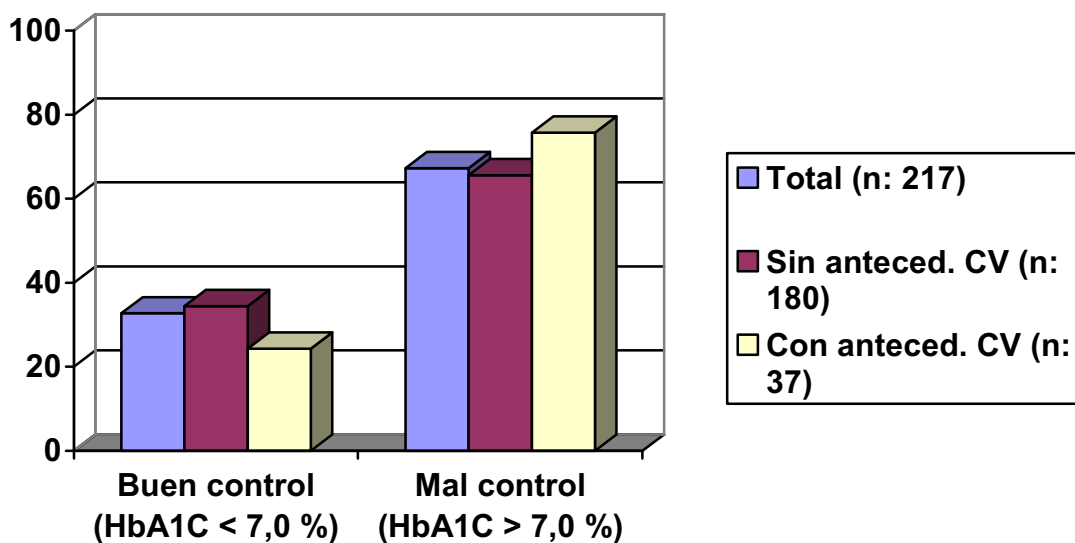


de la mediana: 7,6) y de  $161,6 \pm 46,5$  mg/dl (r: 71-360) (valor de la mediana: 156), respectivamente. En este grupo de pacientes el porcentaje de individuos que presentaban un buen control de glucémico ( $HbA_{1C} \leq 7,0$  %) fue del 34,4 % (62 de 180).

Por su parte, en el grupo de pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (n: 37) los valores medios de  $HbA_{1C}$  y glucemia plasmática en ayunas fueron de (media $\pm$ SD)  $8,2 \pm 1,3$  % (r: 6,2-11,4) (valor de la mediana: 7,9) y de  $178,4 \pm 59,9$  mg/dl (r: 46-351) (valor de la mediana: 174), respectivamente. En este grupo de pacientes el porcentaje de individuos que presentaban un buen control de glucémico ( $HbA_{1C} \leq 7,0$  %) fue del 24,3 % (9 de 37) (Tabla IV, Figura 1).

<b><u>Hb A<sub>1</sub>C (n: 217)</u></b>			
<b>Objetivo &lt; 7,0 %</b>			
<b><u>Alcanzado</u></b>		<b><u>No alcanzado</u></b>	
71 (32,7 %)		146 (67,3 %)	
<b>No complicaciones CV previas (n: 180)</b>		<b>Si complicaciones CV previas (n: 37)</b>	
<b><u>Objetivo <math>\leq</math> 7,0 %</u></b>		<b><u>Objetivo <math>\leq</math> 7,0 %</u></b>	
<b>Alcanzado</b>	<b>No alcanzado</b>	<b>Alcanzado</b>	<b>No alcanzado</b>
62 (34,4 %)	118 (65,6 %)	9 (24,3 %)	28 (75,7 %)

**Tabla IV:** Grado de control glucémico en el grupo de pacientes estudiado.



**Figura 1:** Control glucémico global y en función de la existencia de complicaciones cardiovasculares previas (expresado en porcentajes).

En lo referente a los parámetros lipídicos el valor medio de colesterol total fue de (media±SD) 169,9±39,4 mg/dl (r: 90-406) (valor de la mediana: 162). (Tabla III, página 20).

Como se ha comentado previamente, el valor de c-LDL no se determinó sino que se calculó mediante la Fórmula de Friedewald. Esta fórmula permite el cálculo de c-LDL asumiendo que el valor de VLDL-colesterol es equivalente a triglicéridos/5, pero si el valor de los triglicéridos es superior a 200 mg/dl, esta fórmula no es aplicable dado que sobreestimaría el valor de VLDL-colesterol y en consecuencia infravaloraría el valor de c-LDL. En base a lo anterior, se calculó el valor de c-LDL en los 183 pacientes en los que los niveles de triglicéridos eran inferiores a 200

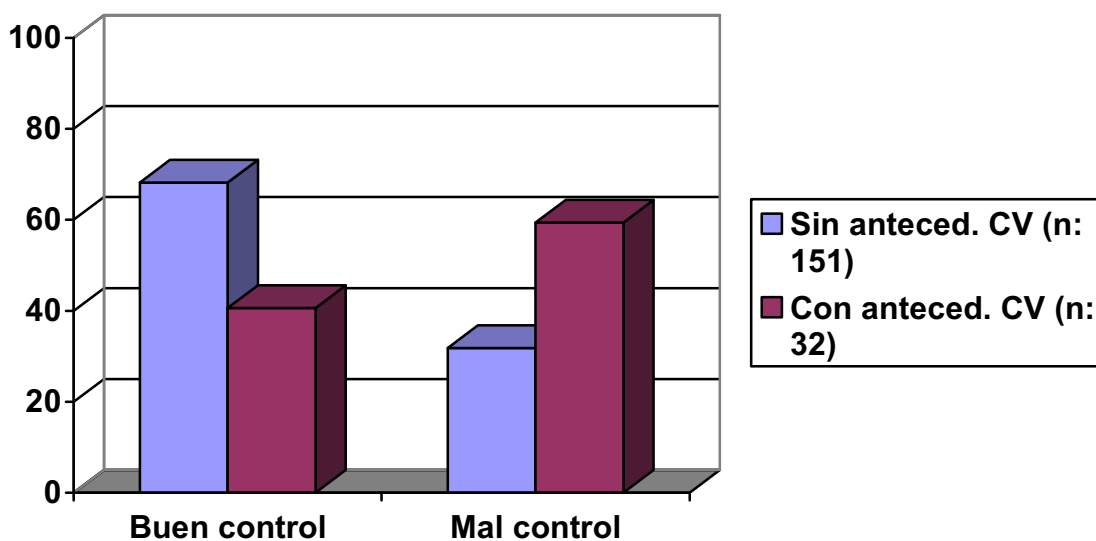
mg/dl. En estos pacientes el valor medio de c-LDL fue de  $89,0 \pm 26,4$  mg/dl (r: 41-194) (valor de la mediana: 86) (Tabla III, página 20).

Si agrupamos a los pacientes en función de si tenían antecedentes de complicaciones cardiovasculares; en el grupo de pacientes sin antecedentes cardiovasculares (n: 151) el valor medio de c-LDL fue de (media $\pm$ SD)  $91,4 \pm 25,1$  mg/dl (r: 41-194) (valor de la mediana: 88). El porcentaje de individuos sin antecedentes cardiovasculares que presentaban un buen control de c-LDL (< 100 mg/dl) fue del 68,2 % (103 de 151).

Por su parte, los pacientes que tenían antecedentes cardiovasculares (n: 32). El valor medio de c-LDL fue de (media $\pm$ SD) de  $77,8 \pm 23,7$  mg/dl (r: 43-142) (valor de la mediana: 74). El porcentaje de individuos con antecedentes cardiovasculares que presentaban un buen control de c-LDL (< 70 mg/dl) fue del 40,6 % (13 de 32) (Tabla V y Figura 2).

<b>LDL-colesterol (n: 183)</b>			
<b>No complicaciones CV previas (n: 151)</b>		<b>Si complicaciones CV previas (n: 32)</b>	
<b>Objetivo &lt; 100 mg/dl</b>		<b>Objetivo &lt; 70mg/dl</b>	
Alcanzado	No alcanzado	Alcanzado	No alcanzado
103 (68,2 %)	48 (31,8 %)	13 (40,6 %)	19 (59,4 %)

**Tabla V:** Grado de control de c-LDL en el grupo de pacientes estudiado.



**Figura 2:** Control de c-LDL en función de la existencia de complicaciones cardiovasculares previas (expresado en porcentajes).

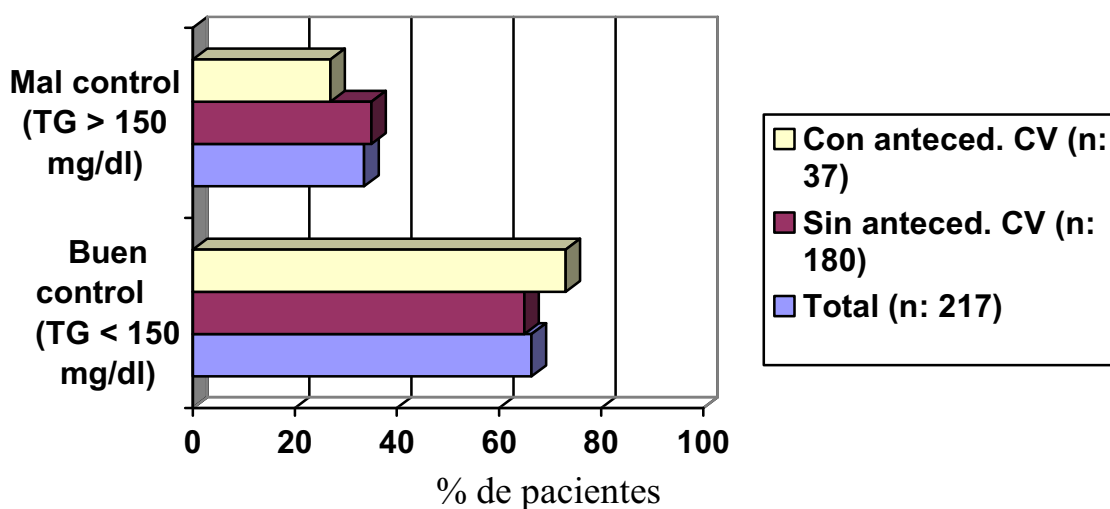
El valor medio de triglicéridos fue de (media±SD) 143,3±137,3 mg/dl (r: 34-1582) (valor de la mediana: 109), respectivamente (Tabla III, página 20). El porcentaje de individuos que presentaban un buen control en el nivel de triglicéridos (nivel de triglicéridos  $\leq$  150 mg/dl) fue del 66,4 %. (Tabla VI, Figura 3).

Al agrupar a los pacientes en función de si tenían antecedentes de complicaciones cardiovasculares; los que no tenían antecedentes de complicaciones cardiovasculares (n: 180), el valor medio de triglicéridos fue de 146,2±148,1 mg/dl (r: 34-1582) (valor de la mediana: 109). El porcentaje de individuos sin antecedentes cardiovasculares que presentaban un buen control de triglicéridos ( $\leq$  150 mg/dl) fue del 65,0 % (117 de 180).

El grupo de pacientes con antecedentes de eventos cardiovasculares (n: 37), el valor medio de triglicéridos fue de 129,2±52,6 mg/dl (r: 46-327) (valor de la mediana: 110). El porcentaje de individuos con antecedentes cardiovasculares que presentaban un buen control de triglicéridos ( $\leq 150$  mg/dl) fue del 73,0 % (27 de 37) (Tabla VI, Figura 3).

<b>Triglicéridos (n: 217)</b>			
Objetivo < 200 mg/dl			
Alcanzado		No alcanzado	
144 (66,4 %)		73 (33,6 %)	
No complicaciones CV previas (n: 180)		Si complicaciones CV previas (n: 37)	
Objetivo < 200 mg/dl		Objetivo < 200 mg/dl	
Alcanzado	No alcanzado	Alcanzado	No alcanzado
117 (65,0 %)	63 (35,0 %)	27 (73,0 %)	10 (27,0 %)

**Tabla VI:** Grado de control de triglicéridos en el grupo de pacientes estudiado.



**Figura 3:** Control de triglicéridos global y en función de la existencia de complicaciones cardiovasculares previas (expresado en porcentajes).

El valor medio de c-HDL fue de (media±SD) 51,5±12,5 mg/dl (r: 30-97) (valor de la mediana: 50) (Tabla III, página 20). El porcentaje de individuos que presentaban un buen control en los niveles de c-HDL (nivel de c-HDL > 40 ó > 50 mg/dl, en varones y mujeres respectivamente) fue del 70,0 %. (Tabla VII).

Si agrupamos a los pacientes en función de si tenían antecedentes de complicaciones cardiovasculares; en los que no tenían antecedentes cardiovasculares (n: 180), el valor medio de c-HDL fue de 52,5±12,7 mg/dl (r: 30-97) (valor de la mediana: 51). El porcentaje de individuos sin antecedentes cardiovasculares que presentaban un buen control de c-HDL (c-HDL > 40 ó > 50 mg/dl, en varones y mujeres respectivamente) fue del 71,7 % (129 de 180).

En el grupo con antecedentes de eventos cardiovasculares (n: 37), el valor medio de c-HDL fue de  $46,7 \pm 10,1$  mg/dl (r: 30-65) (valor de la mediana: 45). El porcentaje de individuos con antecedentes de complicaciones cardiovasculares que presentaban un buen control de c-HDL (c-HDL > 40 ó > 50 mg/dl, en varones y mujeres respectivamente) fue del 62,2 % (23 de 37) (Tabla VII).

<b>HDL-colesterol (n: 217)</b>			
Objetivo > 40/50 mg/dl (varón/mujer)			
Alcanzado		No alcanzado	
152 (70,0 %)		65 (30,0 %)	
No complicaciones CV previas (n: 180)		Si complicaciones CV previas (n: 37)	
Objetivo > 40/50 mg/dl		Objetivo > 40/50 mg/dl	
Alcanzado	No alcanzado	Alcanzado	No alcanzado
129 (71,7 %)	51 (28,3 %)	23 (62,2 %)	14 (37,8 %)

**Tabla VII:** Grado de control de c-HDL en el grupo de pacientes estudiado.

En la tabla VIII se exponen los resultados en función del grado de control de c-HDL dependiendo del objetivo terapéutico > 40 ó 50 mg/dl, determinado por el sexo.

<b>HDL-colesterol (n: 217)</b>			
Sexo masculino		Sexo femenino	
Objetivo > 40 mg/dl (n: 97)		Objetivo > 50 mg/dl (n: 120)	
Alcanzado	No alcanzado	Alcanzado	No alcanzado

74 (76,3 %)	23 (23,7 %)	78 (65,0 %)	42 (35,0 %)
-------------	-------------	-------------	-------------

**Tabla VIII:** Grado de control de c-HDL en función del sexo

En lo referente al nivel de apo B, el valor medio de apo B fue de (media±SD) 88,7±29,2 mg/dl (r: 44-280) (valor de la mediana: 83). (Tabla III, página 20).

Si agrupamos a los pacientes en función de si tenían antecedentes de complicaciones cardiovasculares; los que no tenían antecedentes de eventos cardiovasculares (n: 180), el valor medio de apo B fue de (media±SD) 90,8±30,9 mg/dl (r: 44-280) (valor de la mediana: 84). El porcentaje de individuos sin antecedentes cardiovasculares que presentaban un buen control de apo B (< 90 mg/dl) fue del 62,8 % (113 de 180).

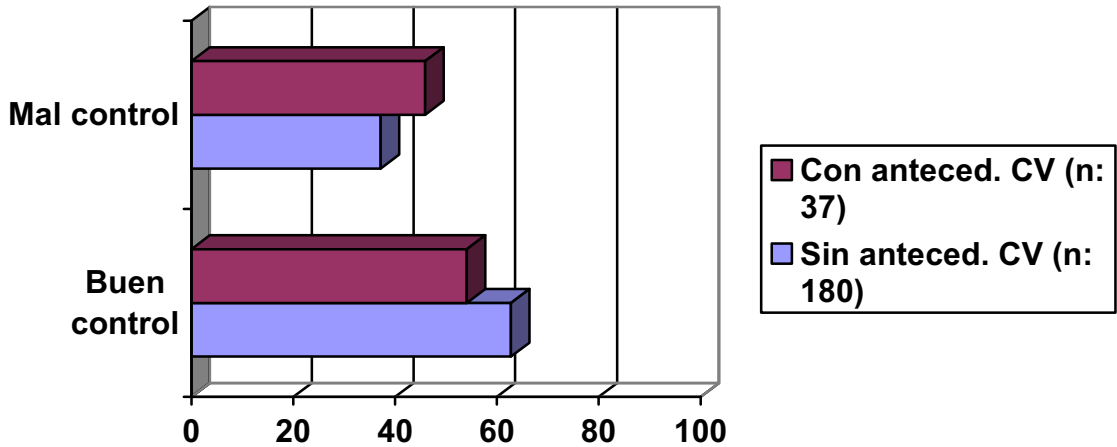
Por su parte, los que tenían antecedentes cardiovasculares (n: 37). El valor medio de apo B fue de (media±SD) 78,6±15,4 mg/dl (r: 50-119) (valor de la mediana: 80). El porcentaje de individuos con antecedentes de complicaciones cardiovasculares que presentaban un buen control de apo B (< 80 mg/dl) fue del 54,1 % (20 de 37). (Tabla IX, Figura 4)

<b>Apolipoproteína B (n: 217)</b>			
<b>No complicaciones CV previas (n: 180)</b>		<b>Si complicaciones CV previas (n: 37)</b>	
<b>Objetivo &lt; 90 mg/dl</b>		<b>Objetivo &lt; 80 mg/dl</b>	
Alcanzado	No alcanzado	Alcanzado	No alcanzado



113 (62,8 %)	67 (37,2 %)	20 (54,1 %)	17 (45,9 %)
--------------	-------------	-------------	-------------

**Tabla IX:** Grado de control de apo B en el grupo de pacientes estudiado



**Figura 4:** Control de apo B en función de la existencia de complicaciones cardiovasculares previas (expresado en porcentajes).

En lo referente al nivel de colesterol no-HDL, el valor medio de colesterol no-HDL fue de (media±SD) 118,4±37,8 mg/dl (r: 53-344) (valor de la mediana: 112). (Tabla III, página 20).

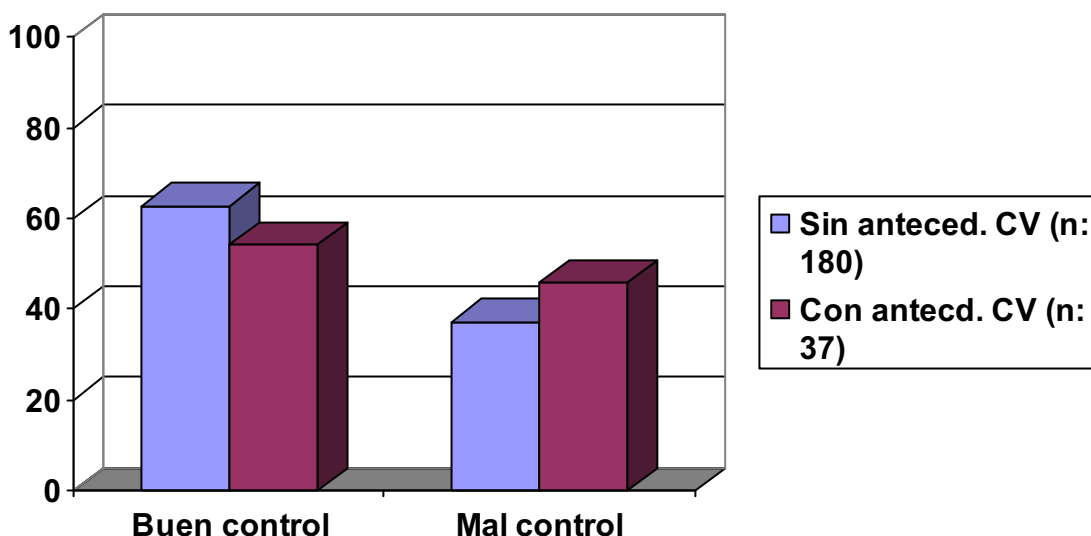
Al agrupar a los pacientes en función de si tenían antecedentes de complicaciones cardiovasculares; los que no tenían antecedentes cardiovasculares (n: 180), el valor medio de colesterol no-HDL fue de (media±SD) 121,7±39,1 mg/dl (r: 53-344) (valor de la mediana: 114). El porcentaje de individuos sin antecedentes cardiovasculares que presentaban

un buen control de colesterol no-HDL (< 130 mg/dl) fue del 66,7 % (120 de 180).

Por su parte, los que tenían antecedentes cardiovasculares (n: 37). El valor medio de colesterol no-HDL fue de (media±SD) 102,1±25,5 mg/dl (r: 53-164) (valor de la mediana: 104). El porcentaje de individuos con antecedentes de complicaciones cardiovasculares que presentaban un buen control de colesterol no-HDL (< 100 mg/dl) fue del 45,9 % (17 de 37). (Tabla X, Figura 5)

<b>Colesterol no-HDL (n: 217)</b>			
<b>No complicaciones CV previas (n: 180)</b>		<b>Si complicaciones CV previas (n: 37)</b>	
<b>Objetivo &lt; 130 mg/dl</b>		<b>Objetivo &lt; 100 mg/dl</b>	
<b>Alcanzado</b>	<b>No alcanzado</b>	<b>Alcanzado</b>	<b>No alcanzado</b>
<b>120 (66,7 %)</b>	<b>60 (33,3 %)</b>	<b>17 (45,9 %)</b>	<b>20 (54,1 %)</b>

**Tabla X:** Grado de control de colesterol no-HDL en el grupo de pacientes estudiado



**Figura 5:** Control de colesterol no-HDL en función de la existencia de complicaciones cardiovasculares previas (expresado en porcentajes).

En la tabla III se expone de forma resumida el valor medio de las determinaciones bioquímicas realizadas a los pacientes

	<b>n</b>	<b>Media±SD</b>	<b>Rango</b>
Glucosa (mg/dL)	217	164,5±49,3	46-360
HbA <sub>1</sub> C (%)	217	7,9±1,4	5,4-11,9
Colesterol total (mg/dl)	217	169,9±39,4	90-406
LDL-colesterol (mg/dl)	183	89,0±26,4	41-194
HDL-colesterol (mg/dl)	217	51,5±12,5	30-97
Colesterol no-HDL (mg/dl)	217	118,4±37,8	53-344
Triglicéridos (mg/dl)	217	143,3±137,3	34-1582
Apolipoproteína B (mg/dl)	217	88,7±29,2	44-280

**Tabla III:** Parámetros glucémicos y lipídicos en el grupo de pacientes estudiado.

En la tabla XI se expone de forma resumida los porcentajes de buen/mal control de los diferentes parámetros lipídicos estudiados.

<b>Determinación</b>	<b>Buen control</b>		<b>Mal control</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
LDL-colesterol	116	63,4	67	36,6
HDL-colesterol	152	70,0	65	30,0
Colesterol no-HDL	137	63,1	80	36,9
Triglicéridos	144	66,4	73	33,6
Apolipoproteína B	133	61,3	84	38,7

**Tabla XI:** Porcentajes de buen/mal control de los diferentes parámetros lipídicos.

Al comparar el grado de control de los diferentes parámetros estudiados, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a que existe un mejor control en el grupo de pacientes sin antecedentes de eventos cardiovasculares respecto a los que tenían antecedentes de complicaciones cardiovasculares en los siguientes parámetros: HbA<sub>1</sub>C (34,4 % vs. 24,3 %), c-LDL (68,2 % vs. 40,6 %) y colesterol no-HDL (66,7 % vs. 45,9 %) (Tabla XII).

<b>Determinación</b>	<b>Sin anteced. CV (n:180)</b>		<b>Con anteced. CV (n: 37)</b>	
	<b>Buen control</b>	<b>Mal control</b>	<b>Buen control</b>	<b>Mal control</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
HbA <sub>1</sub> C	62 (34,4 %)	118 (65,6)	9 (24,3 %)	28 (75,7 %)
c-LDL	103 (68,2 %)	48 (31,8 %)	18 (40,6 %)	19 (59,4 %)
c-HDL	129 (71,7 %)	51 (28,3 %)	23 (62,2 %)	14 (37,8 %)
Col. no-HDL	120 (66,7 %)	60 (33,3 %)	17 (45,9 %)	20 (54,1 %)
Triglicéridos	117 (65,0 %)	63 (35,0 %)	27 (73,0 %)	10 (27,0 %)
Apo B	113 (62,8 %)	67 (37,2 %)	20 (54,1 %)	17 (45,9 %)

**Tabla XII:** Porcentajes de buen/mal control en función de la existencia de complicaciones cardiovasculares previas.

## **DISCUSIÓN**

Las evidencias clínicas actuales y las recomendaciones de consenso apoyan que la diabetes debe ser considerada una situación de alto riesgo cardiovascular. La DM se asocia a un incremento tanto en la incidencia como en la gravedad de los episodios cardiovasculares. Diferentes estudios epidemiológicos sugieren que este riesgo puede llegar a ser tan alto como el de los individuos que ya tienen enfermedad cardiovascular previa<sup>(7-9)</sup>.

En la población diabética, la dislipemia desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, como lo demuestra el estudio UKPDS, que posiciona al c-LDL y al c-HDL como los mejores predictores de enfermedad coronaria en individuos con diabetes<sup>(10)</sup>. También en los individuos con diabetes, la hipertrigliceridemia es predictora de enfermedad coronaria y de mortalidad<sup>(11)</sup>. Diferentes estudios han demostrado que las modificaciones sobre la dislipemia disminuyen significativamente el riesgo de nuevos eventos isquémicos en pacientes diabéticos con antecedentes de complicaciones cardiovasculares<sup>(12-15)</sup>.

Aunque habitualmente el c-LDL es el principal objetivo terapéutico en el manejo de las dislipemias, sus concentraciones no representan a todas las partículas aterogénicas, que también incluyen las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y las VLDL. Por ello se propuso la determinación del

colesterol no-HDL, el cual incluye el c-LDL, IDL y VLDL. Además, como se ha comentado previamente la determinación de las partículas de c-LDL no se hace de forma directa sino que se estima a partir de la fórmula de Friedewald, la cual parece infraestimar el nivel real de partículas de c-LDL lo que puede conllevar un infratratamiento de la dislipemia<sup>(16)</sup>.

En la actualidad, la medición directa de c-LDL tiene importantes limitaciones técnicas. Existen diferentes métodos directos para la determinación de c-LDL pero no están estandarizados<sup>(17)</sup>. El método de referencia, beta cuantificación, es en la actualidad complejo y caro.

La apo B constituye la mayor parte del contenido proteico de las partículas de c-LDL y también está presente en las IDL, VLDL, los quilomicrones y la lipoproteína A. Cada una de estas partículas contiene una sola molécula de apo B, por lo que la medición de apo B representaría de forma global el conjunto de partículas aterogénicas<sup>(18)</sup>. La apo B sería un buen predictor de infarto de miocardio y su uso podría extenderse a medida que los métodos de determinación analítica lleguen a estar más estandarizados. Hay evidencias epidemiológicas y clínicas para considerar que la apo B es superior al c-LDL para predecir el riesgo cardiovascular así como para el seguimiento de la eficacia de la terapia hipolipemiente<sup>(19-20)</sup>.

Es bien conocida la relación directa entre la dislipemia, fundamentalmente hipercolesterolemia y aumento de c-LDL, y la enfermedad arteriosclerosa en la población general y en la diabética en particular. Sin embargo, el riesgo está directamente relacionado con el

número de partículas aterogénicas, que pueden ser estimadas de forma indirecta por el colesterol no-HDL, colesterol que es vehiculizado por las partículas aterogénicas, o por los niveles plasmáticos de la apo B, recordando que cada partícula aterogénica contiene una molécula de apo B.

En 2008, un documento de consenso de la ADA y de la ACC recomienda centrar el riesgo de control lipídico fundamentalmente en las determinaciones de apo B y colesterol no-HDL en pacientes que probablemente tengan partículas pequeñas de c-LDL como ocurre en la diabetes<sup>(6)</sup>.

En el presente estudio se muestra que independientemente del marcador bioquímico que utilizamos para definir el grado de control lipídico de la población con diabetes, el grado de control es aceptable en aproximadamente las 2/3 partes de la muestra de pacientes del estudio (el porcentaje de buen control es menor cuando utilizamos la determinación de apo B con un 61,3 % y mayor al utilizar la determinación de c-HDL con el 70,0 %). Sin embargo es muy llamativo que el control lipídico en el grupo de pacientes con DM tipo 2 con antecedentes cardiovasculares es peor que en el grupo de diabéticos sin antecedentes cardiovasculares [en los parámetros de c-LDL (68,2 % vs. 40,6 %) y colesterol no-HDL (66,7 % vs. 45,9 %)]. También es estadísticamente significativa la diferencia en el valor de HbA<sub>1</sub>C (34,4 % vs. 24,3 %), No son estadísticamente significativas las diferencias en los parámetros apo B (62,8 % vs. 54,1 %) y c-HDL (71,7 % vs. 62,2 %) probablemente por los valores de las muestras (n) a comparar, pero las tendencias claramente indican que el control es peor en los pacientes con

antecedentes cardiovasculares. Sin embargo, esta observación no aparece cuando se comparan los niveles de triglicéridos (65,0 % vs. 73,0 %).

La HbA<sub>1</sub>C es la medida estándar para el control de la DM. Las diferentes estrategias terapéuticas empleadas en el tratamiento de la DM deben dirigirse a alcanzar unos niveles de HbA<sub>1</sub>C tan bajos como sean posibles sin aumentar el riesgo de hipoglucemias y sin comprometer la calidad de vida del paciente. El objetivo recomendado por la ADA es que este valor sea inferior a 7,0 %<sup>(5)</sup>. En la serie que presentamos un adecuado control de HbA<sub>1</sub>C sólo se alcanzó en aproximadamente la tercera parte de los pacientes.

Si comparamos los resultados actuales del grupo de pacientes con antecedentes de complicaciones cardiovasculares (n: 37) con un estudio previo publicado por nuestro grupo en 2004 en el que se valoró el grado de control glucémico y lipídico en pacientes con DM tipo 2 y antecedentes de cardiopatía isquémica<sup>(21)</sup> se comprueba que ha existido una mejoría manifiesta en las determinaciones lipídicas potencialmente mejorables con tratamiento farmacológico: c-LDL (111,3±30,9 vs. 77,8±31,1 mg/dl), colesterol no-HDL (137,4±36,5 vs. 121,7±39,1 mg/dl) y triglicéridos (141,5±30,9 vs. 129,2±52,6 mg/dl). No se observó mejoría en la cifra de c-HDL (50,0±14,5 vs. 46,7±10,1 mg/dl) (Tabla XIII).

Determinación	Valor medio±SD	
	Datos 2004 (n: 99)	Trabajo actual (n: 37)
HbA <sub>1</sub> C (%)	8,3±1,4	8,2±1,3



Glucemia ayunas (mg/dl)	187,6±61,0	178,4±59,9
LDL-colesterol (mg/dl)	111,3±30,9 (n: 81)	77,8±31,1 (n: 32)
HDL-colesterol (mg/dl)	50,0±14,5	46,7±10,1
Colesterol no-HDL (mg/dl)	137,4±36,5	121,7±39,1
Triglicéridos	141,5±94,2	129,2±52,6

**Tabla XIII:** Resultados comparativos del control glucémico y lipídicos de ambos estudios.

En la misma línea que la comparación anterior de los dos estudios (datos del estudio de 2004 y los datos del presente estudio), al comparar los porcentajes de buen control metabólico utilizando los criterios de la ADA del año 2010, se pone de manifiesto claramente que se ha mejorado en los diferentes parámetros utilizados en el control lipídico en los pacientes con DM y complicaciones cardiovasculares. Sin embargo la mejoría en el control glucémico ha sido mínima (sin diferencias estadísticamente significativas) (20,2 vs. 24,3 %). (Tabla XIV).

Determinación	Criterios de buen control	Datos 2004 (n: 99)	Trabajo actual (n: 37)
		% con buen control*	% con buen control
HbA <sub>1</sub> C	≤ 7,0 %	20,2	24,3
LDL-colesterol	≤ 70 mg/dl	6,2**	40,6
HDL-colesterol	≥ 40 ó 50 mg/dl	55,6	62,2
Colesterol no-HDL	≤ 100 mg/dl	13,1***	45,9
Triglicéridos	≥ 150 mg/dl	69,7	73,0

**Tabla XIV:** Porcentajes de buen control (HbA<sub>1</sub>C y parámetros lipídicos) en ambos estudios.

\*Datos extraídos de la base de datos. La publicación referida no coincide exactamente con los datos de la tabla, ya que, de acuerdo con las recomendaciones de la ADA del año 2010<sup>(5)</sup>, se han modificado los criterios de buen control de c-LDL y colesterol no-HDL.

\*\*En el trabajo mencionado se comunicó que el porcentaje de buen control de c-LDL era del 41,8 %, pero se utilizó como punto de corte de buen control un nivel de c-LDL inferior a 100 mg/dl, (de acuerdo con las recomendaciones de la ADA del año 2003)<sup>(22)</sup>.

\*\*En el trabajo mencionado se comunicó que el porcentaje de buen control de colesterol no-HDL era del 51,5 %, pero se utilizó como punto de corte de buen control un nivel de colesterol no-HDL inferior a 130 mg/dl, (de acuerdo con las recomendaciones de la ADA del año 2003)<sup>(22)</sup>.

En definitiva, nuestros resultados demuestran que el control glucémico en los pacientes con DM es deficiente y claramente mejorable. Por su parte, el control de parámetros lipídicos, aunque no es óptimo, sí que se acerca a los valores de referencia establecidos en los consensos internacionales principalmente en el grupo de pacientes diabéticos sin antecedentes de complicaciones cardiovasculares.

Los consensos internacionales establecen los objetivos terapéuticos que debemos tratar de alcanzar tanto en el control glucémico como lipídico, si bien diferentes estudios han puesto de manifiesto que en la práctica clínica es difícil conseguir los objetivos terapéuticos marcados<sup>(23-26)</sup>, tal y como ocurre en la serie de pacientes que presentamos.

A pesar de conocer la dificultad para alcanzar los objetivos terapéuticos establecidos de buen control en los parámetros lipídicos en los pacientes con DM, debemos esforzarnos en ello en la población diabética en

general; y, en particular, en el grupo de pacientes diabéticos con antecedentes de complicaciones cardiovasculares dado el alto riesgo que presentan.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care* 1979; 2: 120-126.
2. Mooradian AD. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: current management guidelines. *Arch Intern Med* 2003; 163: 33-40.
3. Saydah SH, Eberhardt MS, Loria CM, Brancati FL. Age and the burden of death attributable to diabetes in the United States. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 714-719.
4. Laakso M. Lipid disorders in type 2 diabetes. *Endocrinol Nutr* 2009; 56 (Supl.4): 43-45.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes-2010. *Diabetes Care*; 2010; 33 (Suppl 1): S11-S61.
6. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk. Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care*; 2008; 31: 811-822.
7. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala 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: 229-234.
8. Lotufo PA, Gaziano M, Chae CU, Ajani UA, Moreno-John G, Buring JE, et al. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med* 2001; 161: 242-247.
9. Natali A, Vichi S, Landi P, Severi S, L'Abbate A, Ferrannini E. Coronary atherosclerosis in type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia* 2000; 43: 632-641.

10. 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: 823-828.
11. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577-1583.
12. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
13. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Event Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
14. 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: 410-418.
15. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
16. Wägner AM, Sánchez-Quesada JL, Pérez A, Rigla M, Cortés M, Blanco-Vaca F, et al. Inaccuracy of calculated LDL-cholesterol in type 2 diabetes: consequences for patient risk classification and therapeutic decisions. *Clin Chem* 2000; 46: 1830-1832.
17. Sniderman A.D. Low-density lipoprotein lowering in type 2 diabetes mellitus: how to know how low to go. *Curr Opin Endocrinol* 2007; 14: 116-123.

18. Sacks F.M. The apolipoprotein story. *Atheroscler* 2006; 7 (Supl. 1): 23-27.
19. Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, Mei JV, Henderson LO, Hannon WH. International Federation of Clin Chem standardization project for measurement of apolipoproteins A-I and B. IV. Comparability of apolipoprotein B values by use of international reference material. *Clin Chem* 1994; 40: 586-592.
20. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Castro-Cabezas M, Chapman MJ, Couture P. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Medicine* 2006; 259: 247-58.
21. López-Guzmán A, Álvarez Escolá C, Arranz A, Andía VM. Control glucémico y de parámetros lipídicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y cardiopatía isquémica. *Av Diabetol* 2004; 20: 219-223.
22. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 2003; 26 (Suppl 1): S33-S50.
23. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parvin HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
24. McFarlane SI, Jacober SJ, Winer N, Kaur J, Castro JP, Wui MA et al. Control of cardiovascular risk factors in patients with diabetes and hipertension at urban academic medical centers. *Diabetes Care* 2002; 25: 718-723.
25. Del Cañizo Gómez FJ, Moreira-Andrés M. Control de los factores de riesgo cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. ¿Seguimos las recomendaciones?. *Educación Diabetológica Profesional* 2003; 13: 13-25.
26. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000; 160: 459-467.