



EDITORIAL

Sobrecarga oral de glucosa y riesgo cardiovascular

Juan F. Ascaso*

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario, Departamento de Medicina, Universitat de Valencia, Valencia, España

La obesidad es un importante problema sociosanitario que está en aumento en todos los países desarrollados y en aquellos en vías de desarrollo. Este incremento en la prevalencia de obesidad está relacionado con los cambios en la alimentación, fundamentalmente con el aumento de las calorías totales ingeridas, el consumo de grasas saturadas e hidratos de carbono simples y con el estilo de vida sedentaria o la disminución importante del ejercicio muscular desde la infancia. Ambos mecanismos actúan a lo largo de la vida y como consecuencia la edad es uno de los factores más potentes en la predicción del desarrollo de obesidad. La obesidad, y fundamentalmente la obesidad abdominal, se asocian con resistencia a la insulina (RI) y con una serie de alteraciones metabólicas que constituyen el llamado síndrome metabólico (SM)^{1,2}.

El SM se utiliza en la práctica clínica para identificar a sujetos con alto riesgo de padecer diabetes y de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV)^{3,4}. El SM se caracteriza por la asociación de alteraciones metabólicas y vasculares, que van apareciendo progresivamente, aumentando con el tiempo el número y la gravedad de los componentes. Los principales componentes del SM son: obesidad abdominal (alteración fundamental en el desarrollo y en el agravamiento de la RI), intolerancia hidrocarbonada o diabetes tipo 2, dislipidemia aterogénica (caracterizada por hipertrigliceridemia, descenso del colesterol HDL, presencia de LDL pequeñas y densas, y aumento de la apolipoproteína B), aumento plasmático de los ácidos grasos libres que incrementan el grado de RI, hipertensión arterial, hiperuricemia, elevación del PAI-1, inflamación crónica, con aumento de la

proteína C reactiva como marcador clínico de inflamación, aumento del estrés oxidativo e hígado graso no alcohólico. Estos componentes del SM son importantes factores de riesgo cardiovascular y del desarrollo de la placa de ateroma, de ahí la importante asociación del SM con la ECV⁵.

Se ha descrito que tanto la RI como el SM son importantes factores de riesgo que marcan el desarrollo de la diabetes. La presencia de RI se relaciona, a los 10 años, con una prevalencia de diabetes del 5-7% y en el grupo de sujetos con RI y SM la prevalencia es del 25-30%⁶.

La RI se caracteriza por una respuesta defectuosa o anormal de la insulina en los tejidos periféricos (fundamentalmente en músculo esquelético, hígado y tejido adiposo), produciendo entre otras alteraciones una disminución en la captación y utilización de la glucosa por estos tejidos⁷. La definición clínica y epidemiológica de RI, es decir su cuantificación en la práctica clínica, se realiza conen métodos indirectos basados en la medición de la glucosa e insulina plasmática en ayunas, siendo la formula más utilizada el HOMA, con el que se ha establecido el punto de corte de RI en cifras $\geq 3,2$, que representan el percentil 75 de la población, relacionándose esta cifra con el SM y la ECV^{8,9}.

Las alteraciones que aparecen en la situación de RI conducen a un aumento de los niveles plasmáticos de glucosa y como mecanismo compensador a un incremento de la secreción de insulina con hiperinsulinismo plasmático, que mantiene la glucemia durante un tiempo en rango normal. Posteriormente, en la evolución de este cuadro aumentará la glucosa plasmática en el periodo postprandial, manteniendo en ayuno los valores de glucemia en rango normal; esta fase se denomina intolerancia a la glucosa o aumento de la glucosa postprandial. Más tarde, aparece la elevación de la glucosa en ayunas o fase de glucosa anormal en ayunas y finalmente, cuando los mecanismos compensadores fallan,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ascaso@uv.es

se establece la diabetes; las alteraciones de la glucosa plasmática se consideran como un continuo en la evolución de la RI y del SM.

En la diabetes, el riesgo de ECV es 2 a 4 veces superior al observado en la población no diabética con similar edad, sexo. Este alto riesgo cardiovascular se debe al aumento de factores clásicos de riesgo cardiovascular relacionados con la alteración metabólica existente y a factores propios de la diabetes. La hiperglucemia «per se» puede ser responsable de un aumento del riesgo aterogénico a través de diferentes mecanismos, entre los que cabe destacar: la disfunción endotelial, la glucosilación de las proteínas, y en especial de las lipoproteínas, y el aumento del estrés oxidativo. El riesgo de padecer lesiones arteriosclerosas y ECV está elevado también en los sujetos con tolerancia anormal a la glucosa, que presentan hiperglucemia asintomática de rango no diabético y en quienes las lesiones macrovasculares (especialmente coronarias) suelen aparecer en esta fase de la alteración del metabolismo glucosado y por ello preceder a la aparición de la diabetes tipo 2¹⁰.

Cómo detectar clínicamente de una forma precoz a sujetos con riesgo cardiovascular elevado ha sido y es un importante problema sanitario, por las repercusiones clínicas posibles y porque estamos ante una situación de riesgo con una elevada prevalencia en nuestra población.

Algunos autores han propuesto para detectar a sujetos con RI y SM, la asociación de aumento del perímetro abdominal junto a una elevación de los triglicéridos plasmáticos, 2 parámetros precoces, sencillos y baratos. La obesidad abdominal es un mecanismo inicial y responsable del desarrollo de RI y la hipertrigliceridemia es una alteración metabólica muy precoz en la evolución de la RI y SM que precede en años a la alteración de la glucosa plasmática. Basándose en la alteración de estos 2 parámetros, diversos autores han establecido y mantenido el concepto de «cintura hipertrigliceridémica» como equivalente de SM, al ser un importante marcador de RI y SM y un potente predictor de ECV (*odds ratio* 3,6), demostrando una buena correlación con RI y diabetes en diferentes grupos étnicos. Así, el aumento de la circunferencia de la cintura y la elevación de los valores de los triglicéridos plasmáticos son los principales determinantes para identificar clínicamente a sujetos con RI, especialmente en aquellos con glucosa plasmática normal¹¹.

Debido a que las alteraciones postprandiales son más precoces que las basales, otros autores proponen, como métodos para diagnosticar precozmente la RI, la determinación de glucosa e insulina tras una prueba de administración oral de 75 g de glucosa o sobrecarga oral de glucosa (SOG). Este método de detección precoz de RI, y por ello de SM y riesgo cardiovascular, se basa en la respuesta de la glucosa e insulina a la SOG; puede estar indicada en sujetos con HOMA normal, es decir sin RI con las pruebas habitualmente utilizadas con parámetros obtenidos en situación de ayuno (HOMA). La RI medida tras SOG ha demostrado que los sujetos con RI precoz tienen una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular superior a la observada en sujetos sin RI y muy parecida a la de aquellos con RI determinada en situación basal. Así, la detección precoz de una situación de RI con SOG, cuando en situación de ayuno la glucosa e insulina en plasma están todavía en el rango normal, es importante porque se relaciona con un aumento de los

factores de riesgo cardiovascular y porque los programas de prevención e intervención podrían tener más éxito en esta etapa precoz^{12,13}.

Una situación evolutiva con mayor riesgo de diabetes y ECV es la relacionada con el aumento de la glucemia postprandial con normalidad de la basal o en ayunas; esta situación se diagnostica con una prueba de SOG. La importancia de esta fase precoz de alteración de la glucosa en el periodo postprandial se debe a la posibilidad de detectar sujetos con un importante aumento de factores de riesgo cardiovascular y por ello con un incremento del riesgo de ECV, como han encontrado en su trabajo González Martín et al.¹⁴ que describen en el grupo de sujetos con intolerancia a la glucosa (glucemia a las 2 h de la SOG entre ≥ 140 mg/dl y < 200 mg/dl) un alto porcentaje de sujetos con presencia de factores de alto riesgo cardiovascular, fundamentalmente en aquellos con obesidad medida por índice de masa corporal (IMC) o por perímetro de la cintura. Esta relación hiperglucemia postprandial (SOG) y obesidad tiene actualmente una gran trascendencia; hay que recordar que en el estudio Di@bet se encontró que el 48% de los sujetos con intolerancia a la glucosa tenían obesidad según el IMC (≥ 30) y el 58% tenían obesidad abdominal¹⁵, y por ello la elevada prevalencia de sujetos en los que podemos encontrar un alto riesgo cardiovascular.

Tenemos que considerar a la RI y al SM como una situación de elevado riesgo cardiometabólico y su detección precoz es importante para establecer medidas preventivas y correctoras para disminuir la diabetes y la ECV. La detección de aquellos sujetos con SOG patológica a las 2 h o intolerancia a la glucosa nos permitirá detectar precozmente un elevado número de sujetos con alto riesgo de ECV. Sin embargo, esta prueba, la SOG, es compleja necesita un largo tiempo de realización (2 hs) con las consiguientes molestias y pérdida de horas. Está indicada en sujetos con glucemia basal normal y sospecha de prediabetes o diabetes, o en los casos de sospecha de RI como en la obesidad, situación que plantean González Martín et al.. Pero faltan estudios prospectivos para evaluar la relación costo-eficacia y los resultados de estudios de intervención.

Bibliografía

1. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmen R. Abdominal adiposity (waist circumference) and its relation to insulin resistance and the metabolic syndrome in a South European Population. *Eur J Intern Med*. 2003;14:101–6.
2. Ascaso JF. Obesidad abdominal, resistencia a la insulina y riesgo metabólico y vascular. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:380–1.
3. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735–52.
4. Ascaso JF, Carmen R. Síndrome metabólico: ¿cómo diagnosticarlo y cómo tratarlo? *Clin Invest Arterioscl*. 2006;18 Suppl. 1:48–54.
5. Ascaso JF. El síndrome metabólico como equivalente de diabetes mellitus. *Clin Invest Arteriosclerosis*. 2008;20(S2):20–8.
6. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Bittner V, Cauley JA, et al. Impaired fasting glucose and cardiovascular outcomes in postmenopausal women with coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 2005;142:813–20.

7. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109 Suppl. 2:S135–48.
8. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinorresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin.* 2001;117:530–3.
9. Goday A, Gabriel RI, Ascaso JF, Franch J, Ortega R, Martínez O, et al., en nombre de los investigadores del estudio DESIRE. Riesgo cardiovascular en sujetos con alta probabilidad de síndrome metabólico y resistencia a la insulina. Estudio DESIRE. *Rev Clin Esp.* 2008;208:375–82.
10. Jarrett RJ, Shipley MJ. Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus and cardiovascular disease: putative association via common antecedents; further evidence from the Whitehall Study. *Diabetologia.* 1988;31:737–40.
11. Ascaso JF. La cintura hipertrigliceridémica. *Clin Invest Arterioscl.* 2005;17:286–96.
12. Radikova Z, Koska J, Huckova M, Ksinantova L, Imrich R, Vigas M, et al. Insulin sensitivity indices: a proposal of cut-off points for simple identification of insulin-resistant subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114:249–56.
13. Martínez-Hervás S, Argente C, García-Jodar J, Priego A, Real JT, Carratalá A, et al. Misclassification of subjects with insulin resistance and associated cardiovascular risk factors by homeostasis model assessment index. Utility of a postprandial method based on oral glucose tolerance test. *Metabolism.* 2011;60:740–6.
14. González Martín C, Fernández Riejos P, Arrobas Velilla T, Barco Sánchez A, Fabiani Romero F. Sobrecarga oral de glucosa e identificación de pacientes con riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl.* 2012, xx: yy-yy
15. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetología.* 2012;55:88–93.