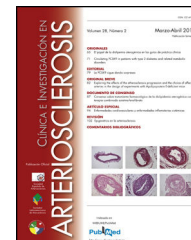




CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



EDITORIAL

Coexistencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes y vasculopatía periférica



Co-existence of cardiovascular risk factors in patients with diabetes and peripheral vascular disease

Lorena Garrido Masmano^a y Francisco Blanco-Vaca^{b,c,*}

^a Servicio de Bioquímica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^b Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, IIB Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^c CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Barcelona, España

El artículo de Real et al.¹, que se publica en este número de CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS, estudia y compara con criterios clínicos y bioquímicos 2 grupos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), uno con vasculopatía periférica (definida por un índice tobillo-brazo <0,9), y otro sin vasculopatía periférica (definida por un índice tobillo-brazo entre 0,9-1,2). El interés temático de esta área de investigación está fuera de duda, ya que como queda reflejado en una revisión reciente², también publicada en la revista, hasta un 80% de los diabéticos fallecen por complicaciones cardiovasculares. El trabajo de Real et al.¹ es un estudio transversal de 204 casos, pacientes con DM2, recogidos de forma consecutiva entre 2009-2010, y del que fueron excluidos pacientes con menos de 40 años, antecedentes de amputación o enfermedades adicionales graves. Para analizar sus resultados conviene tener en cuenta que un porcentaje alto o muy alto (entre un 16-94%) de estos pacientes (con medias de edad entre 65-70 años, y 13 años de evolución de la enfermedad) presentaban complicaciones o comorbilidades de la diabetes como retinopatía, nefropatía, polineuropatía, cardiopatía isquémica crónica, dislipemia e hipertensión. Más de la mitad de ellos estaban en tratamiento con estatinas, antidiabéticos orales y/o insulina. Al comparar las variables clínicas y bioquímicas de los 2 grupos de pacientes (con y sin

vasculopatía), incluyendo entre estas últimas lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas, glucosa, HbA1c, ácido úrico, marcadores de función renal, homocisteína, vitamina B₁₂, ácido fólico, glutatión y malondialdehído, solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en edad, porcentaje de cardiopatía isquémica crónica, cociente de colesterol LDL/HDL y concentraciones plasmáticas de Lp(a) y homocisteína. Aunque los estudios transversales como este, por definición, no pueden utilizarse para demostrar relaciones de causalidad, se puede proponer que la diferencia en cardiopatía isquémica crónica entre ambos grupos se debe a que la arteriosclerosis no es una enfermedad local, sino sistémica. Se considera por otra parte probado que la concentración de Lp(a), y obviamente la de colesterol LDL, se correlacionan de forma positiva con el riesgo de enfermedad cardiovascular y, además, que ello es debido a una relación de tipo causa-efecto^{3,4}. Pero también es cierto que, en ambos casos, esta relación positiva y causal suele ser más potente y estar mejor establecida en el caso de la enfermedad coronaria que en el caso de la enfermedad vascular periférica³. La edad es también un factor muy importante en el desarrollo de diversos factores de riesgo cardiovascular y, en este sentido, a partir de la década de los 70 suele producirse un deterioro de la función renal que se asocia con un aumento de la concentración plasmática de homocisteína⁵. Sin embargo, en el estudio de Real et al.¹ no se observa un empeoramiento en los parámetros que miden la función renal en pacientes con vasculopatía respecto de los que no la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: FBlancoVa@santpau.cat (F. Blanco-Vaca).

presentan. Con todo, debe considerarse que: 1) la determinación de creatinina y de albúmina en orina son parámetros de daño renal muy específicos pero poco sensibles⁶, y 2) existe una elevada desviación estándar en los resultados de estos parámetros, indicando una importante variabilidad en los mismos. Por tanto, hubiera sido interesante tener información de la distribución de daño renal crónico en ambos grupos, o disponer de información adicional de otros marcadores más sensibles de la función renal, como la cistatina C. Otros factores que influyen en la concentración de homocisteína, como la vitamina B₁₂ y el ácido fólico, no aportan información que ayude a conocer mejor la causa del aumento de homocisteína en los pacientes con vasculopatía. Aunque de nuevo, la gran variabilidad que se deduce de los resultados haría interesante saber la proporción de pacientes que, en ambos grupos, padecían déficit o concentraciones subóptimas de estas 2 vitaminas. Especialmente en el caso del ácido fólico ya que —por los resultados— esta última situación podría ser frecuente. En cualquier caso, es plausible considerar que el aumento conjunto del cociente colesterol LDL/HDL (bajo el que puede subyacer un aumento del número de partículas de LDL pequeñas, densas y especialmente aterogénicas), y de las concentraciones de Lp(a) y homocisteína, en el contexto de una enfermedad como la DM2 que de por sí ya comporta un elevado riesgo cardiovascular, puede explicar, en parte, el desarrollo de la vasculopatía periférica. La coexistencia de múltiples factores de riesgo de arteriosclerosis y trombosis podría pues potenciar sus efectos deletéreos, proceso en el que participaría un estrés oxidativo aumentado, como el que se ha observado en estos pacientes¹. Diversos estudios de intervención con vitaminas (fólico, B₁₂ y B₆) lograron disminuir la concentración plasmática de homocisteína, pero no alcanzaron los resultados esperados en términos de prevención secundaria⁷. Por contra, parece probado que las terapias intensivas para disminuir la concentración de colesterol LDL, muy por debajo de 100 mg/dl, consiguen disminuciones adicionales de riesgo cardiovascular. Por ello, y dada la intensificación del tratamiento hipocolesterolemizante que se preconiza en la actualidad, es probable que bastantes de los pacientes incluidos en el estudio de Real et al.¹ presenten, en la actualidad, concentraciones más bajas de colesterol LDL que en el momento del estudio. Parecería lógico suponer que el uso de los inhibidores de PCSK9 ayudará a conseguir estos objetivos terapéuticos más exigentes en más pacientes de alto riesgo cardiovascular, al tiempo que también permitirá disminuir significativamente la

concentración de Lp(a) de los mismos⁸. Aunque más alejado todavía de la práctica clínica, existen evidencias de que es posible disminuir la Lp(a) de pacientes utilizando oligonucleótidos antisentido⁴, una posibilidad que también se ha explorado con éxito en el caso de aumento de otras apolipoproteínas, como apoB-100 y apoC-III. Por tanto, el estudio comentado¹ nos recuerda las múltiples alteraciones que originan frecuentemente la enfermedad cardiovascular aterotrombótica. Resulta estimulante constatar que, aunque se necesiten muchos más estudios fisiopatológicos para entender mejor las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas a la DM2, los avances en el tratamiento y prevención cardiovascular no solo no se han detenido sino que parecen estar acelerándose.

Bibliografía

1. Real JT, Folgado J, Molina Méndez M, Martínez-Hervás S, Peiro M, Ascaso JF. Homocisteína plasmática, Lp(a) y marcadores de estrés oxidativo en la vasculopatía periférica del paciente con diabetes tipo 2. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28, en prensa.
2. Pedro-Botet J, Chillarón JJ, Benaiges D, Flores-Le Roux JA. La prevención cardiovascular en la diabetes mellitus: un reto multifactorial. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28:154–63.
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: Current status. *Eur Heart J*. 2013;31:2844–53.
4. Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, Singleton W, Graham MJ, Baker BF, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet*. 2015;386:1472–83.
5. Chico A, Pérez A, Córdoba A, Arcelús R, Carreras G, de Leiva A, González-Sastre F, et al. Plasma homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus: A new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease? *Diabetologia*. 1998;41:684–93.
6. Blanco Vaca F, Cortés Rius M, González Sastre F. Urea y creatinina plasmática como parámetros diagnósticos de insuficiencia glomerular. Reevaluación de su significado y grado de correspondencia entre los dos parámetros en diferentes situaciones fisiopatológicas. *Med Clin*. 1986;87:617–21.
7. Méndez-González J, Rodríguez-Millán E, Julve J, Blanco-Vaca F. Tratamientos vitamínicos para disminuir la concentración de homocisteína: ¿reducen el riesgo cardiovascular en prevención primaria? *Rev Neurol*. 2010;50:235–44.
8. Shimada YJ, Cannon CP. PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors: Past, present, and the future. *Eur Heart J*. 2015;36:2415–24.