

## Cartas científicas

## Obesidad y episodios vasculares en la diabetes mellitus tipo 2

*Obesity and Vascular Events in Type 2 Diabetes Mellitus*

## Sr. Editor:

La obesidad es un factor de riesgo vascular implicado en la patogenia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Se discute si la obesidad de los pacientes con DM2 se asocia a mayor<sup>1</sup> o menor mortalidad<sup>2</sup> respecto a los pacientes con DM2 y normopeso (la «paradoja de la obesidad en la DM2»). La asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y la mortalidad podría estar mediada por factores de riesgo vascular, lesión de órganos diana y episodios vasculares. No se conocen estudios que hayan profundizado en estas variables en pacientes con DM2 y diferente IMC. Hemos comparado la frecuencia de episodios vasculares y sus factores asociados en pacientes con DM2 y obesidad y DM2 y peso normal.

Este es un estudio observacional, realizado en la consulta externa de la Unidad Metabólica Vascular del Hospital Universitario La Paz (Madrid, España) en 2013, que seleccionó a todos los pacientes con DM2 (criterios de la *American Diabetes Association*) atendidos al menos una vez en el año con un estudio clínico completo. Se incluyó a pacientes con IMC  $\geq 30$  (obesidad) y con IMC  $< 25$  (normopeso). El peso y la talla se obtuvieron en la primera visita del año mediante un tallímetro-báscula digital, calibrado cada 6 meses (control de calidad AENOR, norma UNE-EN ISO 9001). Se determinó la talla al centímetro más próximo y el peso en kilogramos, con un decimal, sin abrigo o chaqueta y sin

zapatos. Registramos variables demográficas, factores de riesgo vascular, lesión de órganos diana, episodios cardiovasculares, datos analíticos y tratamientos relacionados con la DM, según los criterios definidos en el estudio REACH<sup>3</sup>, que incluyó a pacientes de España. El filtrado glomerular se calculó utilizando la fórmula CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*).

Se comparó a los 2 grupos, con obesidad y normopeso, mediante el test de la  $\chi^2$  de Pearson para variables cualitativas, con corrección por continuidad, o el test exacto de Fisher cuando las muestras eran pequeñas. En las variables cuantitativas se utilizó el test de la t de Student para muestras independientes. Las relaciones entre episodios y los 2 grupos de IMC, ajustados por edad, sexo, tabaquismo e hipertensión arterial, se estudiaron mediante regresión logística binomial multivariable. Se consideró significación estadística cuando  $p < 0,05$ .

Se incluyó a 94 pacientes con DM2: 79 con IMC  $\geq 30$  y 15 con IMC  $< 25$  (tabla). El número de pacientes con algún episodio vascular fue significativamente mayor entre los obesos ( $n = 29$ ; 37%) que entre los pacientes con normopeso ( $n = 1$ ; 7%;  $p = 0,032$ ). La mayoría de los episodios vasculares afectaron al corazón (cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca, 18/30 pacientes [60%]). En el análisis multivariable, la asociación entre obesidad y episodios vasculares mantuvo significación estadística ( $p = 0,035$ ). Los pacientes con obesidad, a pesar de un tiempo de evolución de la DM más corto ( $p < 0,05$ ), mostraron mayor frecuencia de hipertensión arterial ( $p = 0,043$ ) que los sujetos con normopeso. Los pacientes obesos mostraron mayor frecuencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo ( $p = 0,004$ ), síndrome metabólico e insuficiencia renal crónica en estadio III (filtrado glomerular, 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p = 0,042$ ).

## Tabla

Características de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad o normopeso

	Todos	DM2+obesidad (IMC $\geq 30,0$ )	DM2+normopeso (IMC $< 25,0$ )	p <sup>a</sup>
<i>Pacientes incluidos</i>	94	79 (84)	15 (16)	
<i>Edad (años)</i>	65 $\pm$ 10	65 $\pm$ 10	64 $\pm$ 10	0,812
<i>Varones</i>	64 (68)	56 (71)	8 (53)	0,229
<i>Tiempo evolución DM2 (meses)</i>	96 $\pm$ 98	107 $\pm$ 98	139 $\pm$ 98	< 0,05
<i>Factores de riesgo vascular</i>				
<i>Fumadores</i>	13 (14)	10 (13)	3 (20)	0,452
<i>Hipertensión arterial</i>	87 (93)	75 (95)	12 (80)	0,043
<i>Dislipemia</i>	71 (76)	59 (75)	12 (80)	0,661
<i>Síndrome metabólico</i>	80 (85)	72 (91)	8 (53)	0,001
<i>Daño orgánico</i>				
<i>HVI</i>	27 (30) <sup>b</sup>	27 (37) <sup>c</sup>	0	0,004
<i>Microalbuminuria</i>	24 (26) <sup>d</sup>	21 (27) <sup>e</sup>	3 (20)	0,752
<i>FGe <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup></i>	26 (28) <sup>f</sup>	25 (33) <sup>g</sup>	1 (7)	0,042
<i>Pacientes con episodio vascular</i>	30 (32) <sup>h</sup>	29 (37)	1 (7)	0,022
<i>Episodio cerebrovascular</i>	10	10	0	0,001
<i>Episodio cardiaco</i>	18	18	0	0,001
<i>Coronario</i>	14	14	0	0,001
<i>Insuficiencia cardiaca<sup>i</sup></i>	10	10	0	0,001
<i>Insuficiencia renal</i>	10	10	1	0,002
<i>Enfermedad arterial periférica</i>	3	2	1 <sup>j</sup>	0,850

**Tabla** (Continuación)

Características de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad o normopeso

	Todos	DM2+obesidad (IMC $\geq$ 30,0)	DM2+normopeso (IMC < 25,0)	p <sup>a</sup>
Número de episodios por paciente (todos)	0,6 $\pm$ 1,0	0,7 $\pm$ 1,1	0,1 $\pm$ 0,5	0,006
<i>Exploración física</i>				
IMC	32 $\pm$ 5	33,5 $\pm$ 3,5	23,5 $\pm$ 1,3	< 0,001
PAS (mmHg)	136 $\pm$ 14	137 $\pm$ 13	134 $\pm$ 16	0,513
PAD (mmHg)	79 $\pm$ 9	80 $\pm$ 9	75 $\pm$ 9	0,030
<i>Análisis</i>				
Glucosa basal (mg/dl)	149 $\pm$ 48	146 $\pm$ 46	160 $\pm$ 57	0,292
HbA <sub>1c</sub> (%)	6,9 $\pm$ 1,1	6,9 $\pm$ 1,1	7,1 $\pm$ 1,1	0,446
Colesterol (mg/dl)	170 $\pm$ 44	170 $\pm$ 45	173 $\pm$ 42	0,809
Triglicéridos (mg/dl)	176 $\pm$ 115	185 $\pm$ 122	126 $\pm$ 47	0,070
cHDL (mg/dl)	46 $\pm$ 12	45 $\pm$ 12	51 $\pm$ 11	0,094
cLDL (mg/dl)	98 $\pm$ 35	97 $\pm$ 34	100 $\pm$ 41	0,795
Colesterol no-HDL (mg/dl)	124 $\pm$ 44	125 $\pm$ 44	122 $\pm$ 42	0,843
<i>Tratamientos</i>				
Insulina	20 (21)	16 (20)	4 (27)	0,731
Antidiabéticos orales	80 (85)	70 (89)	10 (67)	0,029
Antihipertensivos	81/87 (93)	70/75 (93)	11/12 (92)	0,990
Dos o más fármacos	63/87 (72)	58/75 (77)	5/12 (42)	0,038
Hipolipemiantes	87 (93)	72 (91)	15 (100)	0,231

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FGe: filtrado glomerular estimado; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

<sup>a</sup> Comparación entre los grupos DM2+obesidad y DM2+normopeso.

<sup>b</sup> De los 87 pacientes con hipertensión arterial.

<sup>c</sup> Determinado en 70 de los 75 con hipertensión arterial.

<sup>d</sup> Determinado en 93 de los 94 pacientes.

<sup>e</sup> Determinado en 78 de los 79 pacientes.

<sup>f</sup> Determinado en 92 de los 94 pacientes.

<sup>g</sup> Determinado en 77 de los 79 pacientes.

<sup>h</sup> La suma de episodios vasculares es > 30 porque algunos pacientes tuvieron más de un episodio.

<sup>i</sup> De los 10 pacientes con insuficiencia cardíaca, en 6 fue de causa isquémica; en 4, de causa no isquémica.

<sup>j</sup> Un solo paciente con normopeso tenía insuficiencia renal crónica y enfermedad arterial periférica.

Los valores expresan n (%) o media  $\pm$  desviación estándar.

En este estudio los pacientes con DM2 y obesidad mostraron mayor frecuencia de episodios vasculares que los pacientes con DM2 y normopeso, y mayor frecuencia de hipertensión y lesión en órganos diana. En más de la mitad de los pacientes con episodios vasculares, el corazón se halló afectado (60%) y todos eran obesos. La asociación entre obesidad y episodio vascular se mantuvo en el análisis multivariable, lo que difiere del concepto de la «paradoja de la obesidad en la DM2»<sup>1,2</sup> (aparente beneficio de la obesidad). Este estudio se diseñó para verificar si el peor pronóstico de los obesos con DM2 en comparación con los sujetos con normopeso<sup>1</sup> se puede asociar a mayor frecuencia de factores de riesgo, daño orgánico y episodios vasculares. Los resultados no son extrapolables a todos los pacientes con DM2, dado que la muestra no es poblacional.

Entre las fortalezas del estudio, destaca que el diagnóstico de DM2 y afección de órgano diana y la valoración de los episodios vasculares lo efectuó un mismo equipo, a partir de informes médicos escritos, siguiendo criterios aceptados<sup>3</sup>. Además, las características de esta serie son muy similares a las de otras poblacionales de diferentes comunidades autónomas (media de edad, 67 años; frecuencia de episodios vasculares, 32%)<sup>4-6</sup>. Entre las limitaciones del estudio, se debe subrayar que se ha analizado una «serie de casos», con todos los pacientes disponibles en una consulta en 1 año. A pesar del reducido tamaño muestral, los resultados contribuyen a enfatizar que la obesidad de los diabéticos obesos se asocia a episodios vasculares y que estos pueden estar determinados por la hipertensión arterial y sus complicaciones, especialmente cardíacas.

**FINANCIACIÓN**

Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III (FIS, 08/0009 y 11/0598), y Red Española de Atención Primaria (2009/70) y RECAVA (RD/12/0042/0024).

Claudia Millán Longo, Marta García Montero, Daniel Tebar Márquez, Luis Beltrán Romero, José R. Banegas y Juan García Puig\*

Servicio de Medicina Interna, Unidad Metabólico-Vascular, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [juangarciapuig@gmail.com](mailto:juangarciapuig@gmail.com) (J. García Puig).

On-line el 29 de noviembre de 2014

**BIBLIOGRAFÍA**

- Tobias DK, Jackson CL, O'Reilly EJ, Ding EL, Willett W, Manson JE, et al. Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;370:233-44.
- Logue J, Walker JJ, Leese G, Lindsay R, McKnight J, Morris A, et al. Association between BMI measured within a year after diagnosis of type 2 diabetes and mortality. *Diabetes Care*. 2013;36:887-93.
- Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liao CS, et al. The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J*. 2006;151:786. e1-10.

4. Pérez de Isla L, Saltijeral Cerezo A, Vitale G, González Timón B, Torres Do Rego A, Alvarez-Sala Walter LA. Prevalencia de colesterol LDL inadecuado en pacientes con enfermedad coronaria y/o diabetes mellitus tipo 2. *Rev Clin Esp.* 2012;212:475-81.
5. Sicras Mainar A, Roldán Suárez C, Font Ramos B, Navarro Artieda, Ibáñez Nolla J. Consecuencias clínicas y económicas de la combinación de metformina con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa en pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Clin Esp.* 2013;213:377-84.
6. Rojo-Martínez G, Valdés S, Colomo N, Lucena MI, Gaztambide S, Gomis R, et al. Consumo de fármacos relacionados con el tratamiento de la diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular en la población española. *Estudio Di@bet.es.* *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:854-63.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.09.005>

## Miocardopatías mitocondriales asociadas a la mutación m.3243A>G en el gen *MT-TL1*: dos caras de la misma moneda



### *Mitochondrial Cardiomyopathies Associated With the m.3243A>G Mutation in the MT-TL1 Gene: Two Sides of the Same Coin*

#### Sr. Editor:

Presentamos a 2 pacientes diagnosticados de miocardopatías causadas por un mismo defecto genético en el ADN mitocondrial. Ambos ilustran la importancia de integrar la información clínica para poder establecer el diagnóstico y permiten discutir las características singulares del consejo reproductivo en este tipo de enfermedades genéticas.

El primero es un paciente angoleño de raza negra y 47 años, trasladado a España para estudio oftalmológico. Como antecedentes destacaban diabetes mellitus de larga evolución, tuberculosis recidivante e hipoacusia bilateral neurosensorial. Ingresó por fiebre e insuficiencia respiratoria aguda. El ecocardiograma (figura) mostró un ventrículo izquierdo con hipertrofia concéntrica y disfunción sistólica grave. Se completó el estudio cardiológico con una resonancia magnética (ausencia de realce tardío) y una coronariografía (normal). Otros hallazgos fueron una llamativa caquexia, con marcha en «estepaje» e insuficiencia renal con microalbuminuria. Su madre había fallecido por problemas cardíacos, sus hijos estaban sanos y una hermana padecía una cardiopatía no especificada. Se sospechó una enfermedad mitocondrial, en concreto el síndrome MIDD (sordera y diabetes mellitus de herencia materna) (tabla). La secuenciación del ADN mitocondrial a partir de muestra sanguínea documentó la mutación m.3243A>G en el gen *MT-TL1* que codifica para tRNA<sup>Leu</sup> mitocondrial con un grado de heteroplasmia del 50%. El paciente fue dado de alta con tratamiento para insuficiencia cardíaca y regresó a su país.

El segundo caso es una mujer de 36 años con múltiples microinfartos cerebrales identificados en un estudio por hipoacusia a la que, tras valoración cardiológica, se le diagnosticó una posible miocardopatía no compactada (figura). La paciente era diabética insulínica desde los 24 años y presentaba talla e índice de masa corporal bajos. No tenía antecedentes familiares de cardiopatía, miopatía o problemas neurosensoriales. Refería migrañas frecuentes. Estaba en clase funcional de la *New York Heart Association* II-III por intolerancia al ejercicio, con creatinina y fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral normales y cifras oscilantes de lactato (> 2,5 mmol/l en varias determinaciones). No se pautó ningún tratamiento adicional, ya que la función ventricular era normal. En este caso, el fenotipo clínico sospechado fue el síndrome MELAS (encefalomiopatía, acidosis láctica y episodios parecidos a ictus) (tabla). La biopsia muscular mostró un 8% de fibras rojas rasgadas, la mayoría positivas a ciclooxigenasa (figura), y el estudio genético reveló nuevamente la mutación m.3243A>G en *MT-TL1*, con heteroplasmia del 87-91% en la biopsia muscular.

Las enfermedades mitocondriales se caracterizan por una disfunción de la cadena respiratoria que lleva a un déficit energético celular. Los órganos más afectados son aquellos con

mayor demanda metabólica, como sistema nervioso o músculo. Son manifestaciones comunes encefalopatía, miopatía, diabetes mellitus e hipoacusia. La afección simultánea de varios de estos órganos sin una aparente causa común y manifestaciones a edades tempranas, como la diabetes mellitus o el ictus antes de los 40 años, deben orientar la sospecha diagnóstica. Estos síndromes pueden cursar con alteraciones cardíacas en porcentajes muy variables (del 3 al 81% según las series) y en forma tanto de miocardopatías (hipertrofica o dilatada habitualmente) como de trastornos de conducción (tabla). La mutación m.3243A>G en el tRNA<sup>Leu</sup> mitocondrial es una de las más frecuentes y puede dar lugar a síndromes diferentes como MIDD (caso 1) y MELAS (caso 2) con gran variabilidad en las manifestaciones cardíacas<sup>1</sup>. Es típico el inicio o empeoramiento de los síntomas tras situaciones de estrés (en el primer caso, la hipoacusia atribuida a tuberculostáticos realmente se había iniciado años antes, tras un episodio de paludismo). En presencia de un cuadro sindrómico clásico, el diagnóstico se confirma con el estudio genético. El tratamiento es sintomático, y se debe evitar fármacos como la metformina (riesgo de acidosis láctica) o las estatinas (empeoramiento de la miopatía). Los antioxidantes o terapias sustitutivas con coenzima Q10 o L-carnitina se emplean, aunque hay controversia en cuanto a su efecto beneficioso. Se debe tener especial precaución con la anestesia por el riesgo de fallo respiratorio y evitar los relajantes musculares no despolarizantes y los barbitúricos.

Tras el diagnóstico, la paciente del caso 2 expresó su deseo de tener hijos que no padecieran la enfermedad. Prestar consejo genético es una de las tareas a las que se enfrentan los cardiólogos que atienden a pacientes con cardiopatías familiares<sup>2</sup>.

La genética mitocondrial tiene una serie de peculiaridades que se han de tener en cuenta a la hora del consejo reproductivo. La herencia es matrilineal, la transmiten las mujeres a toda su descendencia, ya que las mitocondrias del cigoto proceden del ovocito. La coexistencia de moléculas de ADN mitocondrial distintas se denomina heteroplasmia. Es necesario un porcentaje mínimo de ADN mutado para que aparezcan síntomas (efecto umbral). En la división celular, el reparto de mitocondrias es aleatorio y las células hijas no necesariamente reciben la misma carga de ADN mutado. El ADN mitocondrial se sigue replicando independientemente de la división celular, por lo que tejidos inicialmente sanos podrían desarrollar signos de la enfermedad con el tiempo. Todos estos aspectos explican la variabilidad fenotípica y de la expresividad clínica de estos trastornos, así como las dificultades para prevenirlos mediante técnicas de reproducción asistida. Las opciones reproductivas que garantizan la ausencia de transmisión de la enfermedad a la descendencia son la adopción, la gestación de un embrión de otra pareja o la fecundación con un ovocito de donante. Todas ellas tienen el inconveniente de que se pierde el vínculo genético con la madre<sup>3</sup>.

El diagnóstico preimplantacional en los trastornos genéticos mitocondriales solo disminuye las posibilidades de que se produzca la enfermedad transfiriendo embriones con bajo grado de heteroplasmia. Con la legislación española vigente, es improbable que se hubiera autorizado este tratamiento, ya que no se asegura el empleo de embriones sin defecto genético<sup>4</sup>.

Aunque todavía están en fase de experimentación, las técnicas de reemplazo mitocondrial son el futuro en la prevención de estas