

Editorial

¿Es necesario un control intensivo de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y elevado riesgo cardiovascular?

Is necessary an intensive glycemetic control in high-risk cardiovascular patients with type 2 diabetes?

J.A. Piniés

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)

La importancia del control de la glucemia en el tratamiento de la diabetes está sólidamente establecida tanto para la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)¹, como para la DM tipo 2 (DM2) en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)². Los tratamientos intensivos con objetivos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) cercanos a los rangos normales comparados con los tratamientos convencionales se han asociado a una clara disminución de la frecuencia y el grado de complicaciones microvasculares y neuropáticas, tanto en prevención primaria como secundaria, sin ningún umbral aparente de beneficio³⁻⁷. Sin embargo, en comparación con el riesgo de fallecer como consecuencia de una complicación microvascular, la

mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) es entre 40 y 70 veces más alta en la DM2⁸, representando el 65-80% de las causas de muerte en estos pacientes. En el inicio de la DM2, alrededor del 25% de los pacientes presentan ya alguna ECV y el riesgo a 10 años de enfermedad coronaria en prevención primaria es elevado (20-40%) o muy elevado (>40%) en el 55% de los hombres y el 44% de las mujeres⁹. El riesgo de ECV fatal o no fatal se duplica en los pacientes con DM2 con respecto a los no diabéticos, aparece en etapas más tempranas de la vida, evoluciona peor y el riesgo relativo es mayor en la mujer que en el hombre¹⁰⁻¹⁵.

Aunque sugestiva, la relación entre ECV y control glucémico es menos clara en pacientes con diabetes. En el estudio de seguimiento de 11 años del DCCT/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications Trial (EDIC), el control glucémico con HbA_{1c} cercana al 7% durante los primeros 7-10 años en el grupo de tratamiento intensivo en comparación con una HbA_{1c} del 9% en el grupo control redujo el riesgo de cualquier evento cardiovascular en un 42% y el de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) o muerte por ECV en un 57% con respecto al grupo control¹⁶. Hay que reseñar que la HbA_{1c} se equiparó al año del periodo de seguimiento en los dos grupos, al pasar los pacientes del grupo control a tratamiento intensivo, presen-

Fecha de recepción: 12 de marzo de 2008

Fecha de aceptación: 27 de marzo de 2008

Correspondencia:

J.A. Piniés. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Cruces. Plaza de Cruces, s/n. 48903 Baracaldo (Vizcaya). Correo electrónico: piniesetxeguren@euskalnet.net

Lista de acrónimos citados en el texto:

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ACV: accidente cerebrovascular; ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation; DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; EDIC: Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications Trial; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IAM: infarto agudo de miocardio; NHLBI: National Heart, Lung, and Blood Institute; RCV: riesgo cardiovascular; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

tando ambos una HbA_{1c} en torno al 8%. Por cada 1% de reducción de la HbA_{1c} se reducía un 21% el riesgo cardiovascular (RCV). En la DM2, según el UKPDS, la misma reducción fue responsable de una disminución del 14% del riesgo de IAM o de mortalidad por diabetes o por cualquier otra causa^{2,4}. En el estudio de Kumamoto⁷, la disminución de la HbA_{1c} (el 7 frente al 9%) redujo a la mitad el riesgo de presentar ECV durante los 10 años que duró el estudio. Estas diferencias, sin embargo, no fueron significativas por el pequeño número de casos incluidos. En un reciente metaanálisis de los trabajos anteriormente mencionados y otros estudios de intervención aleatorizados, que incluían un total de 1.800 pacientes con DM1 y 4.472 con DM2, se mostró de forma convincente una disminución significativa del RCV, con una tasa de incidencia combinada para cualquier evento cardiovascular de 0,38 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,26-0,56) en la DM1 y de 0,81 (IC del 95%: 0,73-0,91) en la DM2 en los grupos de tratamiento intensivo¹⁷. Estos resultados sugieren que, a diferencia de la DM1, en el paciente con DM2 la mejoría del control glucémico está asociada a una reducción más modesta de las complicaciones macrovasculares. La asociación frecuente de otros factores de RCV en estos pacientes obliga al abordaje multifactorial intensivo, con un control de la presión arterial, los lípidos, la actividad plaquetaria, la coagulabilidad y el tabaco para la prevención de ECV.

En el estudio Steno-2, con una intervención multifactorial intensiva en pacientes con DM2 y microalbuminuria, y que incluía un objetivo de HbA_{1c} <6,5% en comparación con el objetivo <7,5% en el grupo control, con una diferencia al final de los 7,8 años de intervención de un 1% en la HbA_{1c} entre los dos grupos (el 8 frente al 9%), se consiguió una reducción significativa, del 63%, del riesgo de presentar un evento cardiovascular⁶. Los pacientes fueron a continuación seguidos durante 5,5 años, recibiendo los dos grupos el mismo tratamiento multifactorial intensivo y terminando ambos con una HbA_{1c} alrededor del 8%. La evaluación a los 13 años de seguimiento mostró una

reducción del riesgo relativo de mortalidad total, cardiovascular y de eventos cardiovasculares del 46, el 57 y el 59%, respectivamente, en el grupo tratado inicialmente de forma multifactorial intensiva¹⁸.

La reciente interrupción, 18 meses antes de su finalización, del estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) por el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHBLI), en Estados Unidos, ha abierto el debate de hasta dónde tiene que llegar el control glucémico en los pacientes con DM2 de alto RCV (pacientes con dos o más factores de RCV o con enfermedad cardíaca previa). En este estudio de 10.251 pacientes con una evolución de su diabetes de 10 años, el tratamiento glucémico intensivo con un objetivo de control de la HbA_{1c} <6% aumentó el riesgo de muerte comparado con el grupo control con un objetivo de HbA_{1c} entre el 7 y el 7,9%. Aunque las tasas de mortalidad en ambos grupos fueron menores a las observadas en poblaciones similares en otros estudios (50 muertes/1.000 individuos por año), hubo una diferencia de 3 muertes por 1.000 pacientes/año durante los 4 años del estudio en el grupo de tratamiento glucémico intensivo (14 frente a 11 muertes/1.000 individuos por año). La mediana de HbA_{1c} fue del 6,4% en el grupo intensivo comparado con el 7,5% en el grupo convencional. En función de los análisis realizados hasta la fecha, no hay evidencia de que ninguna medicación o combinación terapéutica ni las hipoglucemias sean las responsables. Una semana después de hacerse públicos los datos del ACCORD, los investigadores del ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation), un estudio de similares características llevado a cabo en 11.140 pacientes con DM2 de alto riesgo, comunican sus resultados interinos en los que no hay evidencia de mayor riesgo de mortalidad entre los pacientes que reciben el tratamiento glucémico intensivo.

Hasta el momento, se ha sugerido que los objetivos de control deben ser de HbA_{1c} <7% (American Diabetes Association) o ≤6,5% (In-

ternational Diabetes Federation-Europe) en función de un punto de corte relevante para la prevención de complicaciones microvasculares. No existen hasta ahora estudios concluyentes que demuestren que el control glucémico reduce el RCV en la DM2 ni, por tanto, qué umbral de HbA_{1c} se debería proponer en función de ese posible beneficio. Sin embargo, los datos de que disponemos apuntan que el peso específico del control glucémico tendría un gradiente de importancia en la reducción del RCV en función de la edad de los pacientes, los años de evolución de la diabetes y el RCV en ese momento. Con el aumento de estas variables, el control de la glucemia no sólo es más difícil de conseguir sino que probablemente pierda peso específico en la reducción del RCV en la medida en que este protagonismo lo adquiera el control de los demás factores de riesgo cardiovascular y de las complicaciones micro/macrovasculares acompañantes de la diabetes. ■

Bibliografía

1. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycaemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes.* 1996;45:1289-98.
4. Stratton I, Adler AL, Neil HA, Matthews DR, Manly SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405-12.
5. Laasko M, Kuusisto J. Epidemiological evidence for the association of hyperglycaemia and atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med.* 1996;28:415-8.
6. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-93.
7. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28:103-17.
8. Turner R, Cull C, Holman RR. The effect of improved metabolic control of complications of NIDDM: UKPDS 17. *Ann Intern Med.* 1996;124:136-45.
9. Arteagoitia JM, Larranaga MI, Rodríguez JL, Fernández I, Piniés JA. Incidence, prevalence and coronary heart disease risk level in known type 2 diabetes: a sentinel practice network study in the Basque Country, Spain. *Diabetologia.* 2003;46:899-909.
10. Barret-Connor E, Wingard DL. Sex differential in ischaemic heart disease mortality in diabetes: a prospective population-based study. *Am J Epidemiol.* 1983;118:489-96.
11. Kannel WB, Mc Gree DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care.* 1979;2:120-6.
12. Heyden S, Heiss G, Bartel AG, Hames CG. Sex differences in coronary mortality among diabetics in Evans County, Georgia. *J Chronic Dis.* 1980;33:265-73.
13. Pan WH, Cedres LB, Liu K. Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycaemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. *Am J Epidemiol.* 1986;123:504-16.
14. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med.* 2004;164:1422-6.
15. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 2006;332:73-6.
16. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643-53.
17. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J.* 2006;152:27-38.
18. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580-91.