

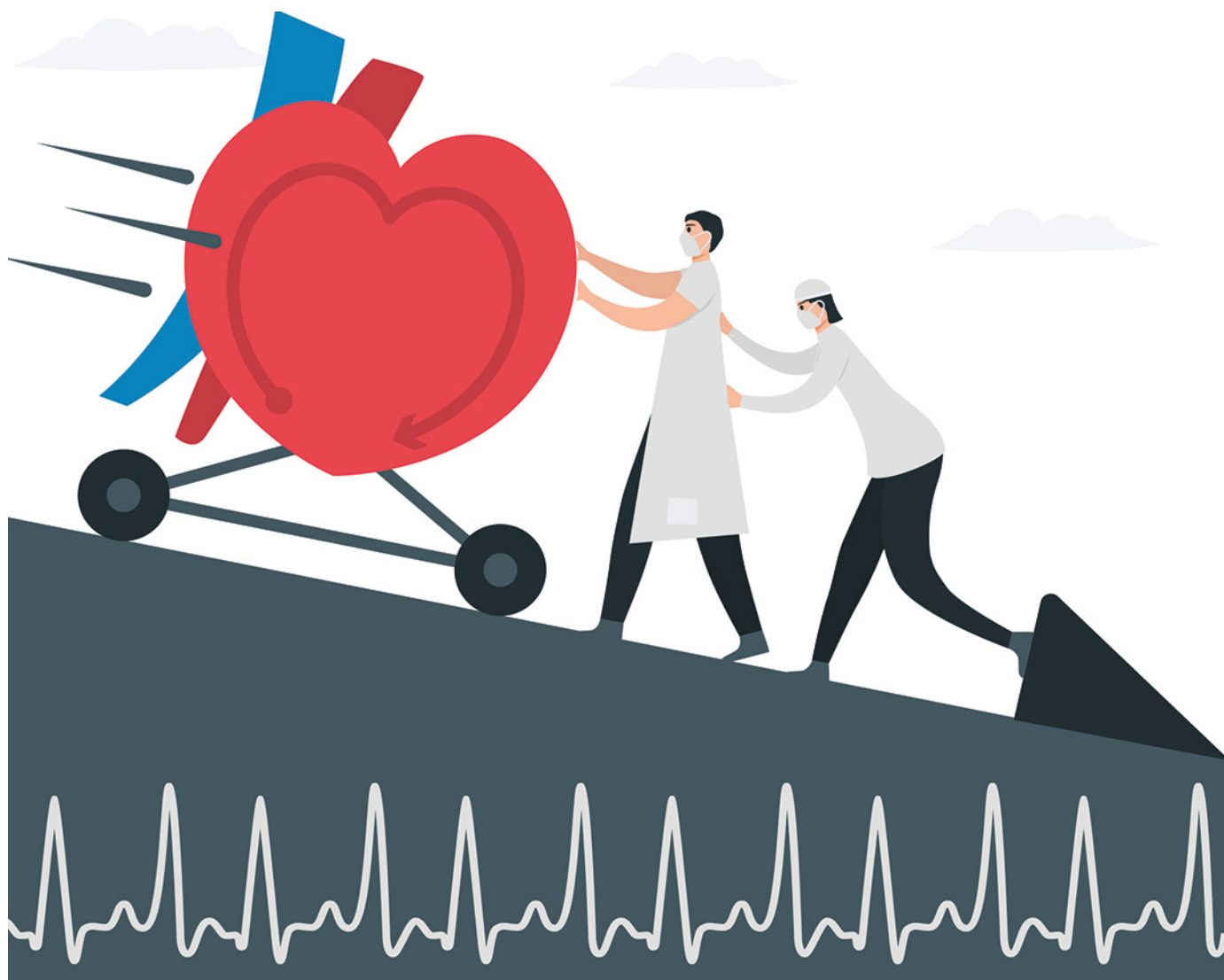


Gemma Rodríguez Carnero, MD, PhD.

Endocrinología y Nutrición Complejo Hospitalario Universitario de Santiago

Unidad de Lípidos y Riesgo Cardiovascular

Grupo de Epigenómica en Endocrinología y Nutrición Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago



Abordaje del riesgo cardiovascular en la prediabetes tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las afecciones de mayor prevalencia en la actualidad y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad prematuras en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), uno de cada diez adultos en todo el mundo padece DM2. En España, aproximadamente el 14% de la población adulta padece esta enfermedad. Además, una de cada dos personas desconoce esta afec-

ción. Este desconocimiento conduce a complicaciones posteriores. Las complicaciones de la diabetes pueden clasificarse principalmente en dos categorías: microvasculares y macrovasculares. La retinopatía, la nefropatía y la neuropatía se agrupan en las complicaciones microvasculares, mientras que el ictus, las enfermedades cardiovasculares y la arteriopatía periférica pertenecen a las complicaciones macrovasculares.

La **prediabetes** es la condición que precede a la diabetes y, en la mayoría de los casos, conduce finalmente al desarrollo de la enfermedad. En Europa, la prediabetes afecta a 1 de cada 5 adultos. En el mundo hay más de 400 millones de personas con prediabetes y las proyecciones indican que más de 470 millones de personas tendrán prediabetes en el año 2030.

El diagnóstico de prediabetes se basa en la presencia de una alteración de la glucosa en ayunas o de una alteración de la tolerancia a la glucosa o niveles elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre 5,7% y 6,4%. La alteración de la glucosa en ayunas se define con unos niveles de glucosa en ayunas entre 100 y 125 mg/dL y la alteración de la tolerancia a la glucosa cuando los niveles de glucosa en sangre, a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa con 75 g, están entre 140 a 199 mg/dL.

La prediabetes se considera una fase crítica, no solo porque en esta etapa la afección es reversible y podría servir como vía potencial para combatir la diabetes sino porque también es un importante factor de riesgo de enfermedad macrovascular.

En múltiples estudios, se ha demostrado que la prediabetes tiene una relación causa-efecto con las enfermedades cardiovasculares, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier otra causa. Aunque parte del riesgo puede

deberse a la diabetes manifiesta, sigue existiendo un riesgo independiente en individuos que aún no han evolucionado a diabetes. Un metaanálisis de 38 estudios prospectivos en los que la mortalidad cardiovascular era el objetivo final concluyó que el aumento de los niveles de glucosa por encima del rango de la normalidad tenía una relación lineal con el riesgo de eventos cardiovasculares.

El tratamiento de la prediabetes tiene dos objetivos: prevenir la progresión a la diabetes y disminuir el riesgo cardiovascular mediante el abordaje de los factores de riesgo, principalmente obesidad, dislipemia e hipertensión.

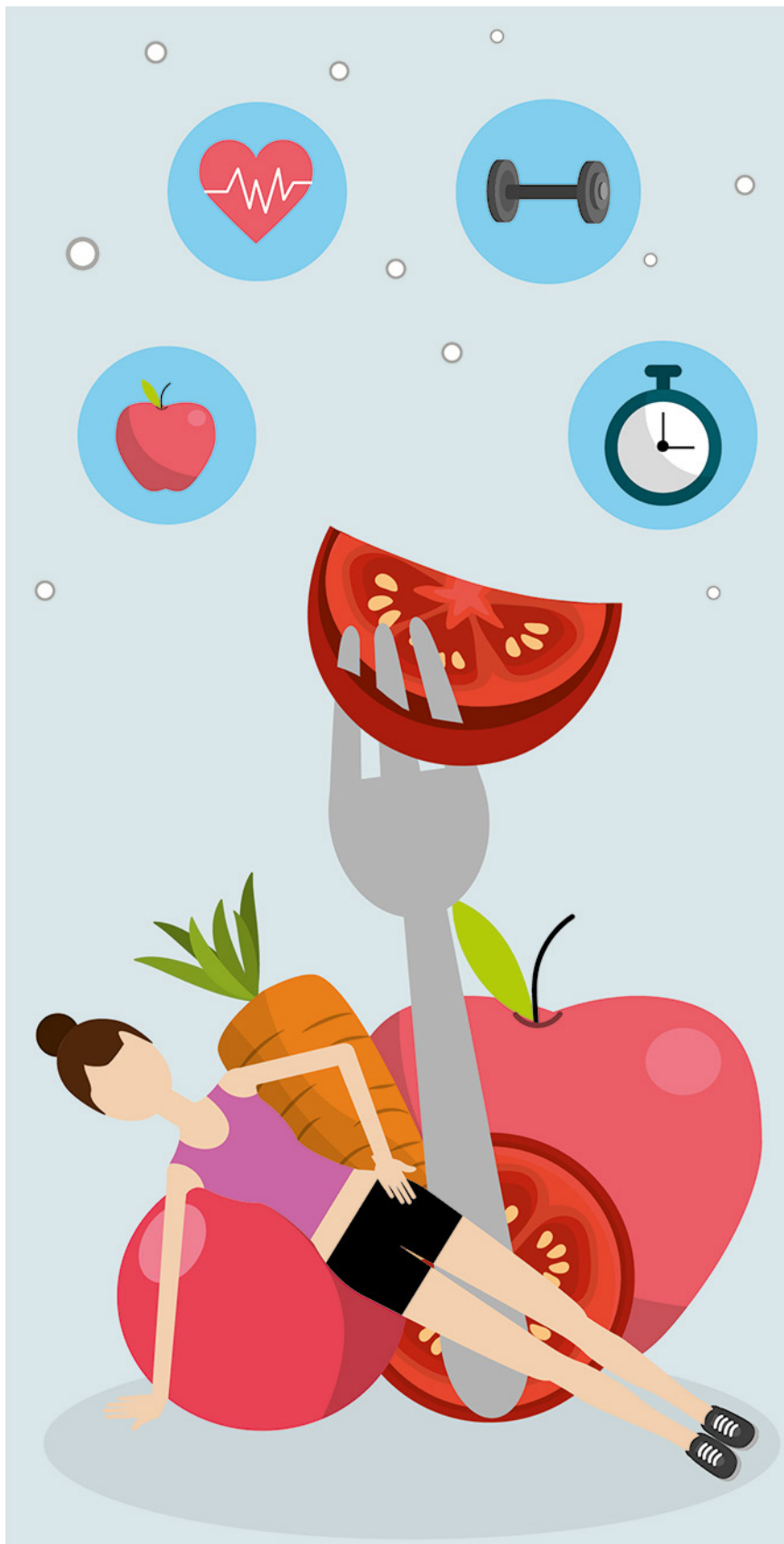
La combinación de dieta y ejercicio es sin duda el aspecto más importante para reducir los factores de riesgo cardiovascular y detener la progresión hacia la DM2 en pacientes con prediabetes. De este modo, el primer paso que debemos de dar en el manejo de los pacientes con prediabetes es fomentar modificaciones estrictas del estilo de vida consistentes en ≥ 180 minutos de actividad física a la semana y dieta saludable. De todas las dietas disponibles, la dieta mediterránea es la más recomendada pues posee beneficios sobre los parámetros cardio metabólicos. Los resultados del ensayo aleatorizado de intervención nutricional PREDIMED (PREvención con Dieta ME-Diterránea) para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (ECV) mostraron una reducción del 40% en la

incidencia de la DM2 en los participantes asignados a una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra en comparación con los asignados a una dieta baja en grasas. Se ha demostrado que la dieta de estilo mediterráneo produce una mayor pérdida de peso, una mejora de los marcadores inflamatorios y del perfil cardio metabólico en comparación con la dieta baja en grasas y cambio del estilo de vida.

Programas intensivos de estilo de vida como el Programa de Prevención de la Diabetes (DPP) han mostrado la eficacia de estos en la mejoría de parámetros cardio metabólicos como la reducción de los triglicéridos, un aumento del HDL colesterol y una modesta reducción de la presión arterial sistólica. Sin embargo, no se redujeron los episodios cardiovasculares con un seguimiento de más de 21 años en el Diabetes Prevention Program and Its Outcome Study (DPPOS), quizá relacionado con la posibilidad, en todos los participantes, de la utilización de estatinas y antihipertensivos. Contrariamente, el estudio a largo plazo de Da Qing demostró que la prevención de la diabetes mediante la modificación del estilo de vida se asoció a una reducción de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas al cabo de 23 años.

Además de la prescripción de cambios en el estilo de vida, existen tratamientos específicos para la obesidad como el orlistat o los agonistas del receptor de GLP-1 »

LA COMBINACIÓN DE DIETA Y EJERCICIO ES SIN DUDA EL ASPECTO MÁS IMPORTANTE PARA REDUCIR LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y DETENER LA PROGRESIÓN HACIA LA DM2 EN PACIENTES CON PREDIABETES. DE ESTE MODO, EL PRIMER PASO QUE DEBEMOS DE DAR EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON PREDIABETES ES FOMENTAR MODIFICACIONES ERICTAS DEL ESTILO DE VIDA CONSISTENTES EN ≥ 180 MINUTOS DE ACTIVIDAD FÍSICA A LA SEMANA Y DIETA SALUDABLE



» (arGLP-1) que se han convertido en el tratamiento de primera línea para la reducción de peso. En el ensayo STEP 1, que incluyó a adultos con sobrepeso/obesidad, pero sin diabetes, tras 68 semanas de tratamiento, los participantes aleatorizados al arGLP-1 semaglutida 2,4 mg/semana más intervención sobre el estilo de vida presentaron un riesgo significativamente menor de progresión a diabetes (0,5% frente a 3,0%) y una mayor probabilidad de reversión de prediabetes a normogluceemia (84,1% frente a 47,8%). Así pues, como enfoque global, los arGLP-1 parecen ser los más indicados para el tratamiento de la prediabetes.

Existen otros tratamientos específicos para la prediabetes como la metformina. La American Diabetes Association (ADA) recomienda este fármaco para la prevención de la DM2 en la prediabetes, especialmente en personas de 25 a 59 años con un índice de masa corporal $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, glucemia basal en ayunas elevada ($\geq 110 \text{ mg/dL}$) y HbA1C elevada ($\geq 6,0\%$), y en mujeres con diabetes gestacional previa. La metformina ha demostrado ser un fármaco seguro, con buena tolerancia y con ventajas como una modesta pérdida de peso y un posible efecto cardioprotector. De hecho, el efecto de la metformina sobre los resultados cardiovasculares en pacientes con prediabetes y enfermedad cardiovascular establecida se está estudiando actualmente en un ensayo de prevención secundaria, Investigation of Metformin in Pre-Diabetes on Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes (VA-IMPACT).

En un futuro, puede que los inhibidores del cotransportador sodio glucosa 2 (iSGLT-2) se incluyan en el tratamiento de la prediabetes. Estos fármacos redujeron los episodios cardiovasculares en personas con diabetes y enfermedad cardiovascular establecida. Dado que los iSGLT-2 no causan hipoglucemia y benefician a las personas con insuficiencia cardíaca incluso sin DM2, su uso en la prediabetes (que aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca) parecería sensato. En el ensayo DAPA-HF, que incluyó a participantes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, la dapagliflozina redujo la incidencia de diabetes en un 32% entre los pacientes sin diabetes.

Si con el tratamiento médico no se logran los objetivos en los pacientes con obesidad pueden utilizarse medidas avanzadas como »

LOS PACIENTES CON PREDIABETES TIENEN UNA PREVALENCIA MÁS ELEVADA DE DISLIPEMIA QUE AQUELLOS CON NORMOGLUCEMIA. EL PATRÓN LIPÍDICO TÍPICO PRESENTE EN LA PREDIABETES INCLUYE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA, EL HDL COLESTEROL BAJO Y UN AUMENTO DEL NÚMERO DE PARTÍCULAS ATEROGÉNICAS PEQUEÑAS Y DENSAS DE LDL COLESTEROL.

» la cirugía bariátrica con el objetivo de revertir la prediabetes, ayudar a perder peso y disminuir el riesgo cardiovascular. Un estudio de seguimiento de pacientes que tenían diabetes, prediabetes o normogluceemia, que se sometieron a cirugía bariátrica, evidenció, a los 15 años de seguimiento, que la mayor reducción del riesgo de complicaciones macrovasculares se observó en el grupo de prediabetes. No obstante, debemos tener en cuenta que todos los procedimientos quirúrgicos son procesos complejos que requieren preparación mental por parte del paciente y una comprensión profunda de cómo afectará a su estilo de vida; por ello, la cirugía debe reservarse para aquellos pacientes que se resistan a otras formas de tratamiento.

Además de la obesidad, otro de los factores de riesgo a abordar es la hipertensión, pues la combinación de esta con la prediabetes actúa sinérgicamente para aumentar el riesgo cardiovascular. Entre los fármacos disponibles, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) son los fármacos de elección como se ha evidenciado en un metaanálisis de 19 ensayos clínicos aleatorizados; el tratamiento con IECA o ARA disminuyó el riesgo de diabetes de nueva aparición en un 16%, mientras que los diuréticos tiazídicos o los betabloqueantes aumentaron este riesgo en un 20% y un 48%, respectivamente.

Los pacientes con prediabetes tienen una prevalencia más elevada de dislipemia que aquellos con normogluceemia. El patrón lipídico típico presente en la prediabetes incluye la hipertrigliceridemia, el HDL colesterol bajo y un aumento del número de partículas aterogénicas pequeñas y densas de LDL colesterol.

El tratamiento primario para la hipertrigliceridemia es la modificación del estilo de vida: evitar los alimentos de alto índice glucémico, pérdida de peso, actividad física y abstinencia de

bebidas alcohólicas. En las personas con elevaciones persistentes de los triglicéridos pueden utilizarse estatinas. En los casos en los que los triglicéridos están muy elevados pueden utilizarse ácidos grasos omega-3 y/o fibratos solos o añadidos a las estatinas. En cuanto al abordaje de la hipercolesterolemia este debe realizarse con las terapias hipolipemiantes disponibles (estatinas, ezetimiba, entre otros) y el objetivo de LDL-C debe personalizarse en función del riesgo cardiovascular. En individuos con prediabetes, además del cálculo del riesgo mediante los métodos tradicionales, los valores más elevados del test de la tolerancia a la glucosa o de la glucoemia basal en ayunas puede estratificar aún más el riesgo, justificando objetivos de LDL colesterol más estrictos.

En resumen

La relación entre la prediabetes y las enfermedades cardiovasculares como el infarto de miocardio, ictus y enfermedad vascular periférica está claramente establecida. Por ello, los sistemas de salud deben ser conscientes de estas implicaciones para sus pacientes, promover la detección de esta enfermedad e iniciar el tratamiento lo antes posible.

El primer paso son las modificaciones del estilo de vida que posteriormente se puede complementar con terapias farmacológicas y cuando estas fracasan se debe valorar la cirugía bariátrica. Además del abordaje del sobrepeso/obesidad se deben tratar los diferentes factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión y la dislipemia.

Finalmente, en la actualidad, las principales organizaciones sanitarias han enfatizado, en diversas publicaciones, la importancia de diagnosticar y tratar la prediabetes. Seguir sus indicaciones ayudarán a mejorar la atención de las personas con prediabetes. **D**

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1): S17-S38
2. Zand A, Ibrahim K, Patham B. Prediabetes: Why Should We Care? *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2018;14(4):289-297.
3. Elgart JF, Torrieri R, Ré M, Salazar M, Espeche W, Angelini JM, et al. Prediabetes is more than a pre-disease: additional evidences supporting the importance of its early diagnosis and appropriate treatment. *Endocrine*. 2023;79(1):80-85.
4. Brannick B, Dagogo-Jack S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(1):33-50.