



Manuel Gargallo Fernández

Endocrinología y Nutrición.

Hospital Universitario Infanta Leonor. Fundación Jiménez Díaz. Madrid



¿Cómo abordar el riesgo cardiovascular en diabetes y cuándo implantar el tratamiento preventivo?

De entre todas las complicaciones que pueden presentar las personas con Diabetes Mellitus (DM), las enfermedades cardiovasculares (ECV) (infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, mortalidad de causa cardíaca, etc.) ostentan el triste récord de ser la causa de la mayoría de las muertes en las personas con DM. Por este motivo, es de capital importancia tanto el adoptar medidas para prevenir estas complicaciones como diseñar las mejores estrategias para mejorar su evolución cuando se presentan. Vamos a pasar revista a las medidas propuestas para intentar disminuir la aparición de ECV en personas con DM.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE ECV EN DM

■ Control glucémico

Tradicionalmente se ha considerado que la mejor forma de prevenir la aparición de complicaciones en la DM sería el mantener un correcto control de los niveles de glucosa a lo largo de los años. Para comprobar esta hipótesis se diseñaron trabajos que comparaban la aparición de estas complicaciones en un grupo de personas con DM en las que se buscaba un control muy estricto de los niveles glucémicos (lo que se llamó “grupo de tratamiento intensivo”),



frente a otro grupo en los que el control glucémico no era tan exigente (el llamado “grupo de tratamiento convencional”).

En el caso de las personas con DM tipo 1 (DM1) este estudio fue el DCCT (1), y en las personas con DM tipo 2 (DM2) el primero de estos trabajos fue el UKPDS (2). En ambos casos se pudo observar que las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía) si disminuían claramente en el grupo mejor controlado al cabo de 6-9 años; sin embargo, en la aparición de ECV no se observaba mejoría. Posteriormente, cuando se volvió a estudiar a estos pacientes al cabo de varios años, sí que se observó un beneficio en aparición de ECV en el grupo de tratamiento intensivo, pero tras 17 años de evolución. En el caso de DM2, sin embargo, otros estudios similares al UKPDS (ACCORD, ADVANCE y VADT) no demostraron beneficio en la prevención de ECV con un tratamiento intensivo, ni durante el periodo de observación ni a largo plazo.

Es decir, la estrategia de evitar la aparición de ECV simplemente consiguiendo

un buen control de glucosa no ha demostrado ser útil a medio plazo (6-8 años), y solo en algunos casos ha resultado eficaz, pero a muy largo plazo (más de 15 años)

■ Control de Factores de Riesgo

En contraste con los estudios previamente mencionados, existe otro trabajo (Estudio Steno) (3) en el que lo que se realizaba en el grupo de tratamiento intensivo no solamente era buscar un ajuste estricto de la glucemia, sino también de los factores de riesgo (FR) cardiovascular (CV) tradicionales (presión arterial (PA), colesterol, tabaquismo, etc....) Este enfoque multifactorial sí que demostró un claro beneficio en la reducción de ECV.

Es decir que, en la prevención de ECV de las personas con DM tenemos que tener muy presente que la DM con frecuencia se acompaña de aumento de niveles de colesterol o de PA que potencian aún más el riesgo CV inherente a la propia DM. Por lo tanto, el adecuado tratamiento farmacológico de estos siniestros acompañantes, debe estar siempre dentro de los objetivos prioritarios. »

**ES DE CAPITAL
IMPORTANCIA TANTO
EL ADOPTAR MEDIDAS
PARA PREVENIR LAS
COMPLICACIONES DE
LAS ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES
(ECV) COMO DISEÑAR
LAS MEJORES
ESTRATEGIAS
PARA MEJORAR SU
EVOLUCIÓN CUANDO
SE PRESENTAN**



» ■ Abandono de tabaquismo

Aunque estrictamente hablando el hábito de fumar es uno más de los FR y por tanto forma parte del apartado anterior, por su enorme importancia le vamos a dedicar un capítulo aparte.

Es de sobra conocido el efecto perjudicial del tabaco sobre múltiples enfermedades y, sobre todo, las ECV. Si como en el caso de las personas con DM, se trata de una población que ya parte de un mayor riesgo de ECV, el efecto del tabaquismo aumentando este riesgo es aún mayor (4). De tal manera que, en un sujeto con DM y fumador, el abandono del tabaquismo va a ser la medida más eficaz en reducir sus posibilidades de sufrir cualquier problema CV. Mucho más eficaz que disminuir sus cifras de colesterol o reducir su PA o controlar su glucemia, además de que, en muchos casos, resulta más sencillo dejar de fumar que el conseguir normalizar esos otros parámetros.

Por otro lado, no se puede olvidar que el tabaquismo genera resistencia a la acción de la insulina y contribuye al mal control glucémico.

Es decir, bajo ningún concepto se puede admitir que una persona con DM este expuesta al catastrófico efecto del tabaco y la lucha contra el tabaquismo debe constituir el primer paso en la prevención de ECV en personas con DM.

■ Prevención de Hipoglucemias

El hecho de que una hipoglucemia aguda pudiera originar una angina, incluso un infarto de miocardio y, eventualmente, la muerte por motivos CV, es un riesgo reconocido clásicamente por los médicos que asisten a las personas con DM. De ahí la tradicional recomendación de buscar unas cifras de control glucémico menos exigentes, para evitar caer en hipoglucemia y desencadenar un episodio coronario coincidiendo con la presentación de la hipoglucemia

Lo que no se ha sabido hasta hace apenas unos años es que las hipoglucemias graves, aunque se resuelvan y la persona con DM se recupere totalmente, a la larga se asocian a un mayor riesgo de ECV y muerte CV. Numerosos estudios recientes, realizados en personas con DM2, han demostrado que aquellos pacientes con historia de episodios de hipoglucemia grave que se han ido solucionando, aparentemente sin secuelas, arrastran no obstante un mayor riesgo de ECV en el futuro (5).

Con estos datos en mente, la prevención de las hipoglucemias debe formar parte de la estrategia de prevención de la ECV. La visión de que "he tenido muchas hipoglucemias, pero no me ha pasado nada" sabemos hoy que es totalmente ilusoria. Esas hipoglucemias van a pasar "factura" al cabo de los años que se va a cobrar en forma de complicaciones CV graves e, incluso muerte por causa CV.

El tratamiento farmacológico con terapias que no conlleven el riesgo de disminuir las cifras de glucosa por debajo de lo normal es otro importante punto en la prevención CV.

■ Terapia antidiabética cardioprotectora

Sin ninguna duda el concepto más revolucionario que hemos vivido en el campo de la DM en este siglo, ha sido el descubrir que ciertas terapias antidiabéticas aportan un beneficio CV por sí mismas. Es decir, independientemente de que controlen o no los niveles de glucemia, colesterol o la PA, o de que reduzcan el peso de un obeso, la toma de ciertos fármacos disminuye las posibilidades de que esa persona con DM tenga en un futuro alguna ECV

(IAM, muerte cardiaca, enfermedad cerebro vascular, angina).

La primera observación en este sentido fue en 2015 dentro del estudio EMPA-REG OUTCOME (6) con empagliflozina (un fármaco de la familia de las gliflozinas o glucosúricos). Posteriormente, también demostraron estos beneficios CV algunos fármacos del grupo de los agonistas de GLP-1, como liraglutide, dulaglutide y semaglutida, así como otros glucosúricos como canagliflozina o dapagliflozina.

En todos estos casos la reducción de morbimortalidad CV observada con estos fármacos no se justificaba por mejorías en el control de la glucemia, la PA o los niveles de lípidos. Es decir, era claramente un efecto al margen de la posible influencia sobre los clásicos FRCV.

Por otro lado, si bien en los estudios iniciales estos efectos se estudiaron en pacientes con ECV previa (prevención secundaria), datos posteriores también apoyan el concepto de que estos efectos también se producen en personas con DM sin ECV previa (prevención primaria), y que simplemente presentaban FR.

Hay que decir, no obstante, que todos estos efectos corresponden a fármacos que solo están indicados en DM2, por lo que desconocemos lo que ocurrirá en personas con DM1.

Toda esta evidencia ha conducido a que hoy en día, las recomendaciones clínicas (7) de tratamiento imponen la obligatoriedad de prescribir un antidiabético cardioprotector en todos aquellos pacientes con DM2 en prevención secundaria. Además, sería muy recomendable utilizarlo en aquellos casos de prevención primaria con múltiples FR.

CUANDO EMPEZAR CON LA PREVENCIÓN CV

Podríamos decir que el mayor riesgo CV de una persona con DM comienza desde el momento en que es diagnosticada la DM. Algunos autores, incluso sostenían que la presencia de DM colocaba el riesgo CV de esa persona al mismo nivel que el tenían aquellos pacientes sin DM que ya hubieran sufrido un ECV (8). Independientemente de que esta aseveración sea discutible, lo que es indudable es que las personas con DM tienen un riesgo muy superior que los que no presentan DM.

Por lo tanto, el momento de comenzar la prevención es desde que se diagnostica la DM. Por este motivo, las diferentes guías establecen unos criterios de control de los diferentes FR más estrictos en la población con DM (7)

En el caso de la DM1 la ECV está menos estudiada, sin embargo, datos recientes (9) apuntan que las personas con DM1 tienen incluso un riesgo mayor de sufrir este tipo de complicaciones que las personas con DM2.

Desafortunadamente, en este tipo de pacientes (DM1) disponemos de muy poca evidencia sobre las mejores medidas de prevención CV, al margen del control de los FR tradicionales. La relación de las hipoglucemias graves con ECV observada en DM2 no está acreditada en DM1. Por otro lado, los fármacos que han demostrado su efecto cardioprotector en DM2 no están indicados en DM1 actualmente, ni existe ningún ensayo que evalúe su posible eficacia en este aspecto. No obstante, excepto la prescripción de fármacos antidiabéticos cardioprotectores, el resto de medidas empleadas en DM2 se pueden trasladar a DM1, puesto que en ningún caso van a ser perjudiciales. **D**

BIBLIOGRAFÍA:

- Ahern JA, Kruger DF, Gatcomb PM, Petit WA Jr, Tamborlane WV. The diabetes control and complications trial (DCCT): the trial coordinator perspective. Report by the DCCT Research Group. *Diabetes Educ.* 1989;15(3):236-241.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-853.
- Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet.* 1999 Feb 20;353(9153):617-22.
- Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diab Vasc Dis Res.* 2017 Jul;14(4):265-276.
- Reyes-García R, Mezquita-Raya P, Moreno-Pérez Ó, Muñoz-Torres M, Merino-Torres JF, Márquez Pardo R, et al. Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Executive summary: Position document: Evaluation and management of hypoglycemia in the patient with diabetes mellitus 2020. *Diabetes Mellitus Working Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. Endocrinol Diabetes Nutr.* 2021 Jan 6;S2530-0164(20)30250-0.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28
- Reyes-García R, Moreno-Pérez Ó, Tejera-Pérez C, Fernández-García D, Bellido-Castañeda V, de la Torre Casares ML, et al. P; en representación del Grupo de trabajo de Diabetes-SEEN. Document on a comprehensive approach to type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019 Aug-Sep;66(7):443-458
- Haffner SM, Lehto S, Rönkä M, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998 Jul 23;339(4):229-34
- Kristófi R, Bodegard J, Norhammar A, Thureson M, Nathanson D, Nyström T, Birkeland KI, Eriksson JW. Cardiovascular and Renal Disease Burden in Type 1 Compared with Type 2 Diabetes: A Two-Country Nationwide Observational Study. *Diabetes Care.* 2021 Mar 2;dc202839. doi: 10.2337/dc20-2839. Epub ahead of print.