



Dr. Manuel Antonio Botana López
Sección de Endocrinología.
Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo

Riesgo residual en diabetes

¿Hay algo más que podemos hacer?

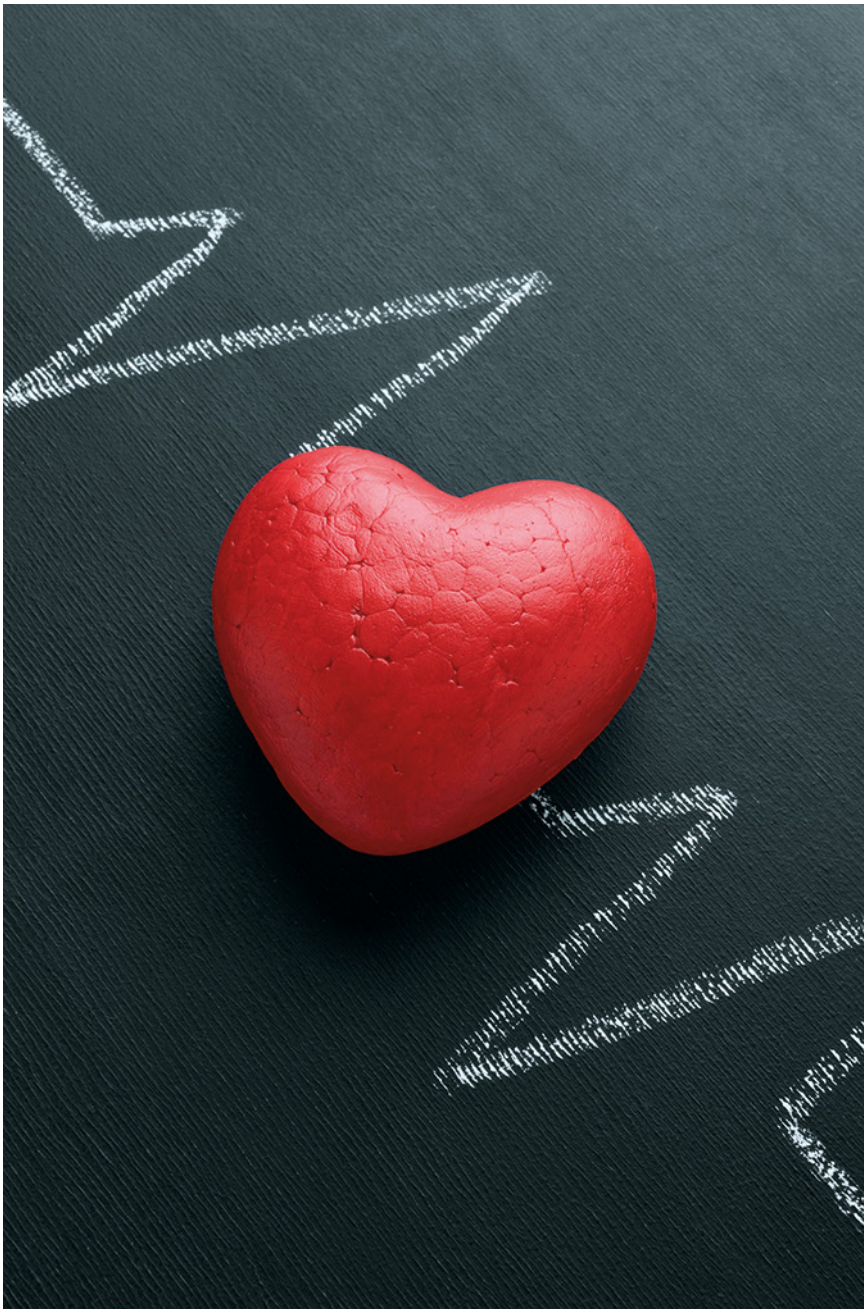
Cuando se habla de “riesgo” en patologías como en la hipercolesterolemia o la hipertensión hacemos referencia a la probabilidad de sufrir un problema cardiovascular o de fallecer por una causa de origen cardiovascular en un determinado período de tiempo.

La enfermedad cardiovascular (CV) es la principal causa de mortalidad en las personas con diabetes (DM) y aparece como consecuencia de la interacción entre múltiples factores patogénicos (factores de riesgo) entre los que están la hipertensión, la dislipemia, la DM per se o el tabaquismo, y a los que se suman otros como la edad, el sexo, la genética, la inflamación o las interacciones medioambientales.

Al hablar de riesgo en el caso de la DM debemos incluir además el riesgo de desarrollar una enfermedad renal crónica o una insuficiencia cardíaca, puesto que éstas dos son especialmente prevalentes en la DM y tienen una especial influencia en el desarrollo del proceso CV.

La reducción de la enfermedad CV en la DM se basa en el manejo de los múltiples factores de riesgo, de tal manera que, en las personas en las que se consigue que éstos estén controlados, el exceso de riesgo cardiovascular puede llegar a ser poco mayor o igual al de la población general, con la notable excepción de la insuficiencia cardíaca, como se ha descrito recientemente con datos del registro de salud sueco^{1,2,3}.

Factores como la edad del grupo analizado, el tiempo de evolución de la DM y el nivel socioeconómico pueden afectar al resultado »



» obtenido a la hora de intentar reducir el riesgo de complicaciones CV. En el registro mencionado, las personas con DM tipo 2 de forma global tienen solo un ligero aumento del riesgo de mortalidad CV. Ésta aumenta con la edad, pero, al mismo tiempo, la diferencia en el riesgo entre la población con DM y la población sin ella es progresivamente menor cuanto mayor es la edad analizada.

Podríamos definir el Riesgo Residual como el riesgo que persiste después de haber identificado y controlado todos los factores que lo incrementan. En el caso de la DM el Riesgo Residual sería el riesgo que persiste en una persona con diabetes en la que se han establecido todas las medidas terapéuticas encaminadas a controlar los factores de riesgo cardiovascular y éstos están en los objetivos recomendados. Para otros autores es el riesgo que persiste tras conseguir un control glucémico óptimo. Lógicamente, esta segunda acepción es menos estricta, puesto que en el riesgo residual se incluiría el derivado del mal control de la tensión arterial o de la dislipemia, por ejemplo.

Los primeros grandes estudios realizados para reducir la morbimortalidad por diabetes se centraban en el control glucémico intensivo y estricto, en un enfoque centrado exclusivamente en la glucemia (glucocéntrico). Los resultados fueron controvertidos. Un metaanálisis (*CONTROL -Collaborators on Trials of Glucose Lowering-*) realizado a partir de los cuatro ensayos clínicos más trascendentes (UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT), en los que se comparaba el efecto de un control glucémico intensivo estricto frente a un control no intensivo, demostró una modesta reducción en los principales eventos macrovasculares cuando había más reducción de la glucemia⁴. Con una HbA1c final un 0,88% más baja en el grupo de control intensivo, la reducción del riesgo era 9% para el objetivo compuesto de “muerte cardiovascular/accidente cerebrovascular no fatal/infarto de miocardio no fatal” (MACE) durante un seguimiento promedio de 4,4 años. Para el infarto de miocardio (fatal y no fatal) la reducción era del 15%, y para los eventos renales era del 20%⁵. No había ningún efecto sobre el riesgo de accidente cerebrovascular (fatal y no fatal), insuficiencia cardíaca, muerte cardiovascular o mortalidad por cualquier causa. Lo más llamativo fue que solo los participantes sin antecedentes de enfermedad macrovascular previa lograban un beneficio,

mientras que los que ya padecían enfermedad macrovascular no.

Ya en el año 2003 se demostró, fehacientemente, que el control integral conjunto de los factores de riesgo llevaba a una disminución significativa tanto de los eventos cardiovasculares como de los problemas de tipo microangiopático¹. Este efecto es tanto mayor cuanto antes se aborde en la persona con diabetes, y se mantiene en el tiempo. Así, más de 20 años después de finalizada la aleatorización del estudio Steno-2, en el grupo de pacientes sometidos a tratamiento intensivo se comprobó una reducción del 45% del riesgo relativo de muerte (descenso del 21% en el riesgo absoluto), a expensas de una reducción de riesgo relativo de muerte de origen CV del 62%. Los eventos de origen CV experimentaron una reducción del riesgo relativo del 51% (20% absoluto) y la progresión de micro a macroalbuminuria se redujo en un 48%⁶. En este mismo período de tiempo la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca se redujo en un 70%, de lo cual hay que responsabilizar, fundamentalmente, al control tensional y lipídico y a la reducción de la incidencia de nefropatía. Todos estos efectos eran tanto más notables cuanto antes era la intervención, y menos apreciables si el paciente ya tenía enfermedad cardiovascular ya establecida.

En el año 2008, a raíz de problemas de seguridad relacionados con el uso de rosiglitazona, la *Food and Drug Administration* estableció una normativa que exigía que todos los nuevos fármacos comercializados para el tratamiento de la diabetes tendrían que presentar resultados (aunque fuera post-comercialización) de un ensayo clínico específicamente diseñado para descartar problemas de origen CV relacionados con el propio fármaco. Estos ensayos requerían que las dos ramas de tratamiento (el fármaco de estudio y el comparador, habitualmente placebo) recibieran el tratamiento antidiabético convencional encaminado a tener el mismo grado de control glucémico, lipídico y antihipertensivo en ambas, con el objeto de que las diferencias que pudieran surgir en los eventos vasculares solo pudieran ser atribuibles al fármaco de estudio. En estas condiciones, se han ido analizando los nuevos fármacos antidiabéticos comercializados desde entonces.

En relación con los inhibidores de la **dipeptidil-peptidasa 4 (iDPP4)**, éstos han demos- »

AL HABLAR DE RIESGO EN EL CASO DE LA DIABETES DEBEMOS INCLUIR ADEMÁS EL RIESGO DE DESARROLLAR UNA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA O UNA INSUFICIENCIA CARDÍACA, PUESTO QUE ÉSTAS DOS SON ESPECIALMENTE PREVALENTES EN LA DIABETES Y TIENEN UNA ESPECIAL INFLUENCIA EN EL DESARROLLO DEL PROCESO CARDIOVASCULAR

LOS PRIMEROS GRANDES ESTUDIOS REALIZADOS PARA REDUCIR LA MORBIMORTALIDAD POR DIABETES SE CENTRABAN EN EL CONTROL GLUCÉMICO INTENSIVO Y ESTRICTO, EN UN ENFOQUE CENTRADO EXCLUSIVAMENTE EN LA GLUCEMIA (GLUCOCÉNTRICO)

» trado una completa seguridad CV (salvo un posible efecto de la saxagliptina en el aumento de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca), pero el riesgo residual con el uso de los mismos seguía siendo prácticamente del 100%, puesto que no disminuían los eventos ni la incidencia de nefropatía diabética.

Sin embargo, con los otros dos nuevos grupos terapéuticos, esto es, los **agonistas del receptor del péptido de tipo 1 similar al glucagón (AR-GLP1)** y los **inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa de tipo 2 (iSGLT2)**, los resultados han sido muy diferentes, y se ha conseguido con ellos una reducción del MACE relacionado con la arteriosclerosis, ambos en proporciones similares, si bien por mecanismos completamente distintos, puesto que los AR-GLP1 lo hacen mediante procesos anti-arterioscleróticos y los iSGLT2 probablemente por una mezcla de procesos renales y cardíacos en los que predominarían los reajustes hemodinámicos. Además, los iSGLT2 tienen también un efecto muy significativo en la reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca y en la aparición o progresión de la enfermedad renal crónica⁷.

En la *figura 1* se resumen los datos correspondientes a la reducción del riesgo que se ha conseguido con las diferentes opciones terapéuticas descritas.

Como se puede comprobar, incluso con los mejores resultados, el riesgo residual persistente sigue siendo muy elevado. Las explicaciones para ello tendríamos que buscarlas en factores de dos tipos:

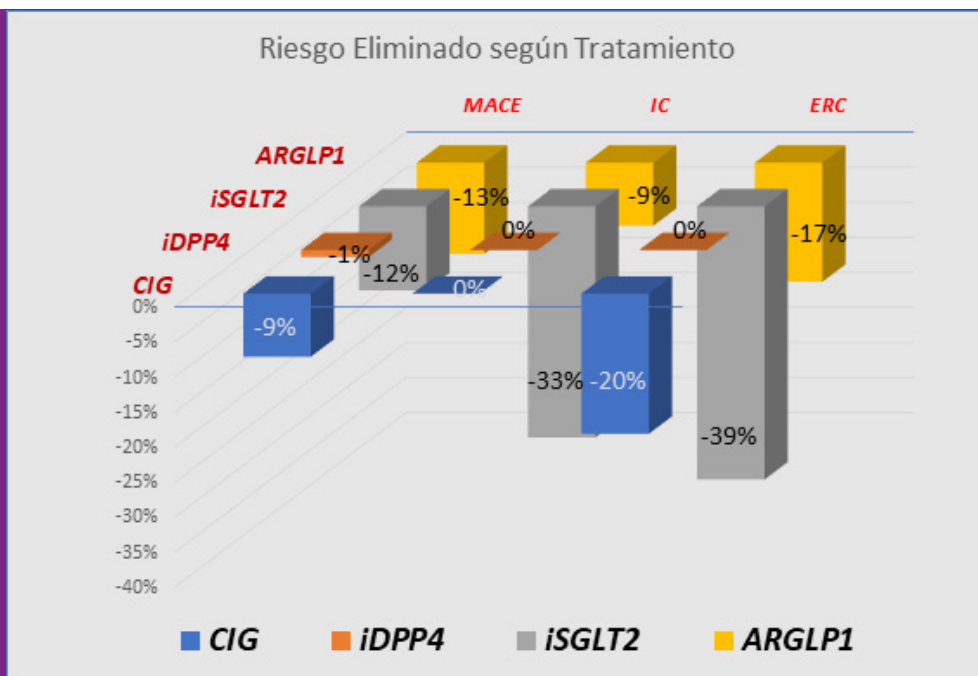
- **Factores relacionados con el tiempo de evolución:** en el momento en que diagnosticamos la diabetes, en realidad estamos diagnosticando el fracaso de un sistema homeostático que ya es irrecuperable y que probablemente lleva años afectando a las arterias, al riñón y al corazón, en algunos casos de forma probablemente irreversible. Así, con el tratamiento que instauramos, conseguiremos enlentecer el proceso, pero no hacerlo retroceder.

- **Factores relacionados con la patogenia de las complicaciones:** la inflamación de bajo grado inherente a la diabetes y a la propia arteriosclerosis, modificaciones de las lipoproteínas, cambios en la microbiota intestinal, estrés físico y mental, trastornos en el ritmo de sueño, etc. Son factores no exclusivos de la diabetes, pero exacerbados en su potencial dañino por la propia diabetes.

Los avances en el tratamiento de la DM y de sus complicaciones CV y renales han sido muy significativos en los últimos años, como acabamos de describir someramente. Para poder seguir reduciendo el riesgo relacionado con la misma, es decir, para poder seguir reduciendo el riesgo residual, debemos de abordar los siguientes aspectos: »

FIGURA 1: Porcentajes de reducción de riesgo alcanzados con los diferentes tratamientos.

CIG: control intensivo de glucemia. *iSGLT2:* inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa de tipo 2. *iDPP4:* inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4. *ARGLP1:* agonistas del receptor del péptido de tipo 1 similar al glucagón. *MACE:* acrónimo del inglés, habitualmente empleado como sinónimo de "eventos cardiovasculares graves principales", para hacer referencia al objetivo combinado de muerte cardiovascular/accidente cerebrovascular no fatal/infarto de miocardio no fatal. *IC:* insuficiencia cardíaca. *ERC:* enfermedad renal crónica. Elaborada con datos de la referencia⁷





- » • Es imprescindible que desde todos los actores sociales implicados se promueva más y mejor la prevención, mediante la promoción de la adquisición y el mantenimiento de hábitos higiénico-dietéticos saludables, que han demostrado ser los más eficaces y rentables.
- Es importante no solo la prevención primaria, sino la prevención primordial, la que hacemos desde incluso antes del nacimiento.
- Desde el momento del diagnóstico tenemos que asegurar el tratamiento

intensivo inmediato de los factores de riesgo, para los que tenemos fármacos eficaces.

- Es necesaria la detección precoz del trastorno glucémico y la instauración inmediata de un tratamiento que mantenga los niveles de glucemia y los factores de riesgo en rango normal o lo más próximo a la normalidad que sea posible.
- Aunque no existe evidencia para ello, es lógico pensar que iniciar el tratamiento ya en el momento en que se detecta la mal denominada prediabetes con-

tribuiría a reducir el riesgo de eventos futuros, al menos en algunos tipos de pacientes de mayor riesgo. Para promover esto, no obstante, necesitamos más información y, probablemente, ensayos clínicos que lo demuestren y que es poco probable que lleguen a desarrollarse.

Con la implicación de todos, no hay duda de que poco a poco el riesgo que no hemos sido todavía capaces de eliminar se irá reduciendo. **D**

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580–591.
- 2.- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379:633-644.
- 3.- Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. The residual cardiorenal risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:36.
- 4.- Turnbull, F.M., Abraira, C., Anderson, R.J. et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288–2298.
- 5.- Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:431-437.
- 6.- Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016 Nov;59:2298-2307.
- 7.- Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. The residual cardiorenal risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Feb 5;20(1):36