

Riesgo vascular y diabetes mellitus

Félix Medina Palomino¹

Introducción

No hay discusión alguna en la creciente y preocupante prevalencia de diabetes mellitus (DM) a nivel mundial, que se traduciría en casi 600 millones de casos hacia el 2035⁽¹⁾. América Latina y obviamente nuestro país está incluido, no son ajenos a esta epidemia y de acuerdo al reciente estudio nacional de Seclén y cols., enfrentamos a más de un millón de peruanos diabéticos^(2,3).

Sin embargo: esta realidad epidemiológica no sería tan alarmante si no la asociáramos a lo que también ya está establecido, la condición de riesgo vascular sólidamente incrementado en el paciente diabético. Hacia 1998, Haffner⁽⁴⁾ demuestra en su serie de 7 años de seguimiento, que los pacientes diabéticos presentaron el mismo riesgo de sufrir un infarto de miocardio que los individuos que aquellos con un evento previo (condición conocida como equivalente coronario). Posterior a esta publicación hubo observaciones, con el ánimo de no generalizar a todos los pacientes con DM; factores que discutiremos más tarde, y que efectivamente justifican la estratificación del riesgo. De cualquier modo, no podemos subestimar el riesgo por se que adjudica la presencia de DM.

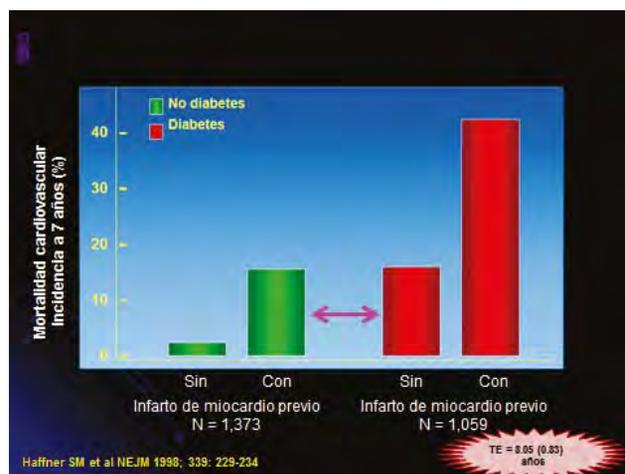


Figura 1. Riesgo de mortalidad cardiovascular incrementado en Diabetes mellitus tipo 2.

El riesgo de mortalidad cardiovascular en un paciente diabético es comparable al de un paciente no diabético pero con el antecedente de infarto de miocardio ("equivalente coronario").

Más recientemente, y definitivamente la serie más grande publicada demuestra que la tasa de mortalidad por 1,000

persona-años, ajustada a los 60 años de edad, es similar en los individuos con historia previa de diabetes mellitus, stroke o infarto de miocardio (15.6, 16.1 y 16.8, respectivamente)⁽⁵⁾. Hallazgo que refuerza el concepto establecido hace casi dos décadas (Figura 2).



Figura 2. Asociación entre la plurimorbilidad cardiometabólica y la mortalidad.

Una megaserie prospectiva muestra que la mortalidad a largo plazo es similar en pacientes diabéticos, y en pacientes no diabéticos pero con antecedentes de evento coronario o cerebrovascular. Adicionalmente, el riesgo se incrementa aún más con las tres condiciones concomitantes.

Estratificación de riesgo

Una elemental pero no menos útil es la determinación de la presencia de factores de riesgo tradicionales en la predicción de mortalidad en DM; de manera que la existencia de 3 factores triplica la tasa de mortalidad⁽⁶⁾.

El género femenino es considerado como un factor de mayor riesgo cardiovascular en DM. Así, en la serie de Sarwar et al.⁽⁷⁾ se halló un hazard ratio de 2.59 (IC 95%, 2.29 - 2.93) para la población femenina diabética, superior a la masculina. Sin embargo, más categóricos fueron los hallazgos descritos por Kaylani et al.⁽⁸⁾ hacia el 2013; basados en más de 11,000 individuos menores de 60 años de edad y seguidos durante un período de 7 a 15 años, cuya tasa de enfermedad coronaria por 1,000 pacientes-años fue 17.65 en las mujeres diabéticas, muy superior a las otras poblaciones incluidas en el seguimiento (Figura 3).

En el estudio ADVANCE⁽⁹⁾ se evaluaron algunas variables clínicas que implicaron mayor riesgo de

¹ Profesor Auxiliar de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Cardiólogo. Hospital Cayetano Heredia.

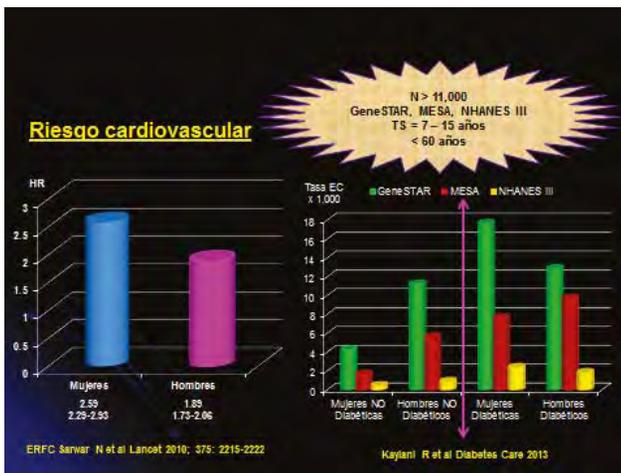


Figura 3. Riesgo vascular en diabetes mellitus según el género.

Dos series extensas muestran categóricamente que el género femenino implica mayor riesgo cardiovascular en la población diabética.

complicaciones micro y macrovasculares, en una serie de 11,140 pacientes. De estos destacaron la edad del paciente (65.8 ± 6.4 años), edad del paciente al momento del diagnóstico de DM (57.8 ± 8.7 años) y el tiempo de diagnóstico de DM (7.9 ± 6.4 años) como las variables independientes predictoras de eventos macrovasculares y mortalidad; adicionalmente la última variable destacó como predictor independiente de eventos microvasculares.

Eventos cardiovasculares y predicción de mortalidad

El impacto global de DM se traduce en la mayor incidencia de eventos cardiovasculares (dos a tres más frecuente); pero, acaso más dramático es que el 80% de la mortalidad global se explica por eventos vasculares (Tabla 1) (10).

Tabla 1

Causas de mortalidad en pacientes con DM tipo 2

Causa de mortalidad	Hazard ratio	IC, 95%
Stroke	2.02	1.57-2.59
Enfermedad coronaria	2.19	1.81-2.66
Otra enfermedad cardiovascular	1.61	1.22-2.13
Enfermedad cardiovascular en general	2.93	1.72-2.25
Enfermedad renal	1.56	1.70-5.04
No enfermedad cardiovascular	1.97	1.38-1.77
Toda causa	1.68	1.55-1.84

IC intervalo de confianza. Adaptada de referencia 10

Datos más recientes, con una base de datos más amplia y 102 estudios prospectivos, confirman tal causalidad (7).

Habida cuenta que la mortalidad está notablemente incrementada en el paciente DM, Preiss y col., a través de un meta-análisis de 29 estudios, 116790 individuos y tiempo de seguimiento de 518,611 pacientes/año, destaca los dos predictores más importantes de la mortalidad; a citar, enfermedad cardiovascular establecida y daño renal instalado (como proteinuria, por ejemplo) (11).

Control de glicemia y riesgo cardiovascular

Al respecto, hay dos novedades presentadas en la última convención del American Diabetes Association, que debemos tener en cuenta como condiciones de especial riesgo cardiovascular.

En primer lugar, Thomsen et al. (12) demuestra en una cohorte de 24,752 diabéticos correspondiente al Northdem Denmark (2000-2012) y quienes iniciaron metformina como estrategia inicial; que la magnitud y velocidad del control glicémico influyen en la aparición de desenlaces cardiovasculares así como la mortalidad. Es decir, importa sobremanera los primeros 180 días para el nivel de glicosilada alcanzada así como una reducción de 3% a 4%, pues guarda estrecha relación con el riesgo cardiovascular (Figura 4).

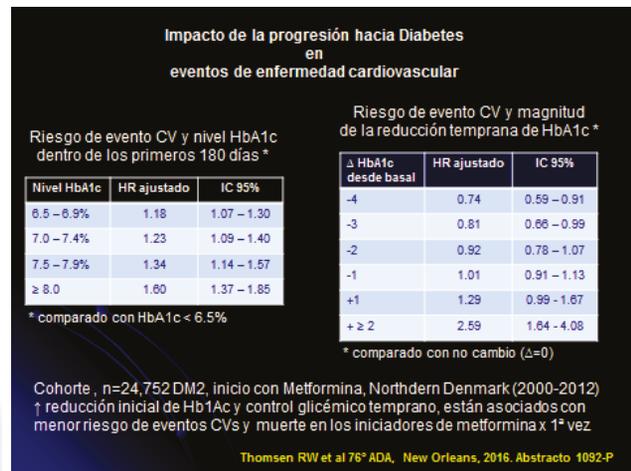


Figura 4. Control glicémico y desenlaces cardiovasculares.

Existe una correlación directa positiva entre el nivel de hemoglobina glicosilada basal y el riesgo vascular. De la misma forma, recientemente se documenta que la reducción intensiva y precoz se acompaña de una disminución de los eventos cardiovasculares, que incluye la mortalidad.

En segundo lugar, un aspecto que no estaba claro es la migración del status de intolerancia a la glucosa hacia DM y su impacto cardiovascular. Al respecto, Go et al. (13), en una sorprendente serie china - Da Qing Diabetes Prevention Study (1986-2009)- evaluó la aparición del primer evento cardiovascular (infarto fatal y no fatal y stroke) en portadores de intolerancia a la glucosa con un tiempo de seguimiento de 23 años y en quienes se demostró la aparición de DM. Este acontecimiento vascular se dio en 213 (39.3%) y la mayoría ocurrió después de la progresión (70.4%). Y habiéndose reajustado el hallazgo a una serie de variables clínicas, el status

de DM fue el que más se asoció al riesgo vascular incrementado (hazard ratio = 1.73, IC 95% 1.18-2.52) (Figura 5).

Evento de ECV (n=213)	HR	IC 95%	Valor p
Edad (años)	1.09	1.07 – 1.11	<0.0001
Género masculino	1.46	0.99 – 12.13	0.05
Presión arterial sistólica, mmHg	1.01	1.00 – 1.01	0.04
Tabaco	1.45	1.05 – 2.02	0.03
Índice de masa corporal, kg/m ²	0.97	0.93 – 1.01	0.15
Nivel de colesterol	1.20	0.52 – 2.74	0.67
ECV previa	1.19	0.48 – 2.98	0.71
Intervención estilo de vida (sí/no)	0.94	0.67 – 1.31	0.70
Status de diabetes (sí/no)	1.73	1.18 – 2.52	0.01

ITG estuvo asociada con incidencia de ECV en China, gran exceso del riesgo atribuible al desarrollo de diabetes, en aquellos con ITG

Gong Q et al 76^a ADA 2016 New Orleans. Abstracto 1388-P

Figura 5. Progresión hacia diabetes mellitus y riesgo vascular.

La condición de intolerancia a la glucosa (ITG) implica mayor riesgo cardiovascular; existen varios predictores al respecto, siendo la progresión hacia diabetes instalada la que conlleva a mayores desenlaces vasculares.

Insuficiencia cardíaca

No hay duda alguna que los pacientes DM2 están más propensos a desarrollar insuficiencia cardíaca (IC) que los no diabéticos. Del mismo modo, en las mega series de pacientes portadores de insuficiencia cardíaca y función sistólica disminuida, entre 30 % a 50% aquejan de DM2. Y a pesar de los avances en la terapia médica y/o intervencionista, instalado el cuadro clínico de insuficiencia cardíaca en estos pacientes, se espera una sobrevida a 5 años tan solo del 12.5% con una tasa de mortalidad incrementada en 10 veces⁽¹⁴⁾.

Por lo tanto, lo más importante es la prevención y estar a la vanguardia de que no se instale o que sea inadvertida esta seria complicación. El enfoque de American Heart Association / American College of Cardiology (AHA/ACC), entonces no es inapropiado desde el punto de vista preventivo; al considerar estadios de insuficiencia cardíaca; correspondiendo a DM2 como el estadio A, al igual que para otros factores mayores de riesgo cardiovascular. Es conocido que DM2 supone dos a cinco veces más riesgo de presentar IC, e inclusive mayor en mujeres. Así como, que el incremento de 1% en el nivel de glicosilada se acompaña de un aumento que oscila entre el 8% a 16%, en el riesgo de hospitalización por deterioro de IC, incluyendo mortalidad⁽¹⁵⁾.

La sociedad europea de cardiología, a través de las recientes guías de manejo de insuficiencia, ha resumido los criterios para llegar a un diagnóstico preciso. Para lo cual, ya se contemplan a los biomarcadores séricos como elementos claves; además del cuadro clínico y los datos obtenidos por imagenología⁽¹⁶⁾ (Figura 6).

Sin embargo, en la misma línea de conducta preventiva, importa más tener en cuenta los predictores que nos vaticinan un inminente cuadro de IC a no ser que se corrijan tales

Tipo de IC	ICFE-r	ICFE-lr	ICFE-p
C R I T E R I O	1	Síntomas ± Signos	Síntomas ± Signos
	2	FEVI < 40%	FEVI 40-49%
	3	—	1. Péptidos natriuréticos ↑ 2. Al menos 1 criterio (+) a. Cardiopatía estructural (HVI y/o CAI) b. Disfunción diastólica
			1. Péptidos natriuréticos ↑ 2. Al menos 1 criterio (+) a. Cardiopatía estructural (HVI y/o CAI) b. Disfunción diastólica

ICFE-r insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, ICFE-lr levemente reducida
ICFE-p preservada, FEVI fracción de eyección del ventrículo izquierdo
HVI hipertrofia ventricular izquierda, CAI crecimiento de la aurícula izquierda
BNP > 35 pg/ml y/o NT-proBNP > 125 pg/ml

Piotkowski P et al Eur Heart Journal 2016 (Mayo 20)

Figura 6. Tipos y definiciones de insuficiencia cardíaca.

Recientemente, la comunidad cardiológica europea ordena los criterios a tomar en cuenta para establecer el diagnóstico de insuficiencia cardíaca. Al respecto, se deben tomar en cuenta los de carácter clínico, imágenes (basado en la determinación de la función ventricular izquierda según el ecocardiograma) y biomarcadores.

parámetros. Wang et al., ha realizado una revisión sistemática y el meta-análisis correspondiente, en una población de más de un millón de individuos, de los cuales 500,000 eran DM. El tiempo de seguimiento varió de 1 a 12 años, y destacó las variables siguientes: presencia de enfermedad coronaria, nivel de glicosilada superior a 9%, empleo de insulina, nivel de glicemia en ayunas así como la edad; como los elementos claves en la precipitación de IC⁽¹⁷⁾ (Figura 7).

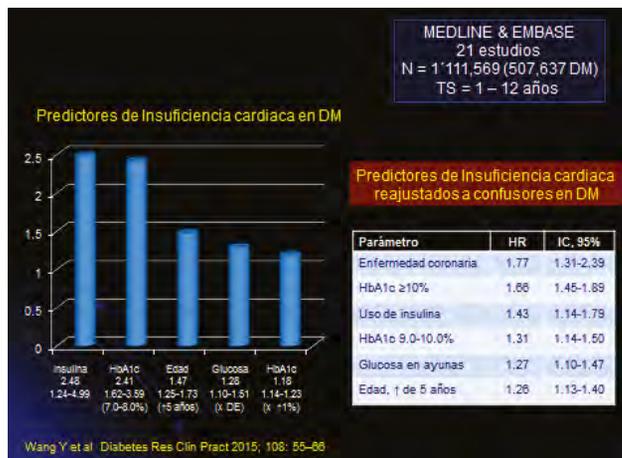


Figura 7. Diabetes mellitus y riesgo de insuficiencia cardíaca.

Diabetes mellitus es una condición de riesgo vascular incrementado; que indiscutiblemente incluye el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Se describen los predictores más recientes; destacando el nivel de hemoglobina glicosilada (>10%) como el más serio a tomar en cuenta.

Reducción del riesgo vascular

Las modificaciones en el estilo de vida (ejercicio, dieta, reducción de peso) son las bases fundamentales de cualquier esquema antihiperglicémico. Y en cuanto a la terapia farmacológica, los pilares se sostienen en el control de lípidos (fundamentalmente LDL colesterol, No HDL colesterol, triglicéridos), control de la presión arterial, prevención de trombosis y control glicémico⁽¹⁸⁾ (Figura 8, 9).

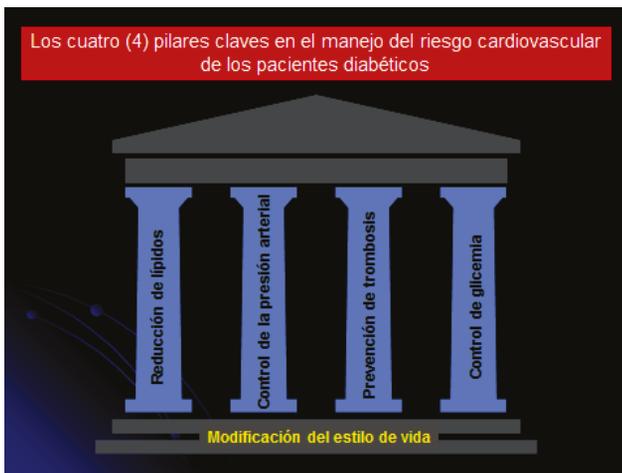


Figura 8. Reducción del riesgo cardiovascular en diabetes mellitus.

Al momento actual, 4 son las estrategias - basada en la evidencia disponible - que reducen el riesgo vascular en la población diabética: A citar, la reducción de la presión arterial, el control de lípidos (LDL colesterol), reducción de glicemia y la terapia antitrombótica.

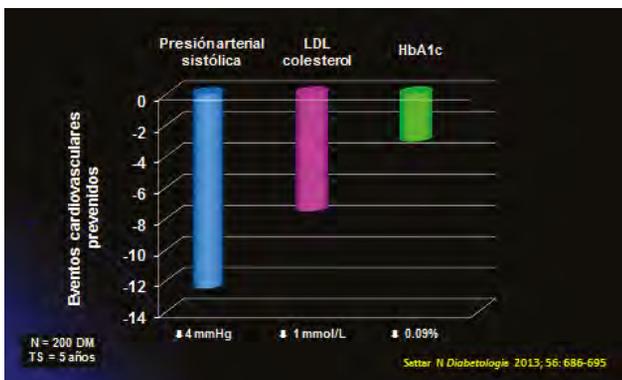


Figura 9. Magnitud de la reducción del riesgo vascular en diabéticos.

Reducciones importantes de la presión arterial (4 mmHg en la presión arterial sistólica), LDL colesterol (1 mmol/L o 39 mg/dL) y hemoglobina glicosilada (0.09%) se acompañan de menos eventos vasculares.

Lípidos

En el área de lípidos, no hay duda sobre el beneficio vascular de las estatinas, y de ser necesario, la combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, fibratos, etc. El objetivo primario sigue siendo lograr un LDL colesterol (lipoproteína de baja densidad), cuyo valor óptimo varía según hablemos de prevención primaria o secundaria. De acuerdo a las evidencias disponibles, un valor sérico inferior a 70 mg/dL en LDL colesterol es recomendable para los pacientes en muy alto riesgo cardiovascular (evento vascular previo - prevención secundaria); aunque un reciente estudio mostró beneficio cardiovascular habiéndose logrado niveles séricos de 50 mg/dL⁽¹⁹⁾. Y en los casos de prevención primaria y DM2, es apropiado buscar y lograr valores menores que 100 mg/dL. Como objetivo secundario, ya hay consenso en que sea el No HDL colesterol

(lipoproteína de alta densidad), y se recomienda que no exceda en 30 mg a la meta planteada para el LDL colesterol. No olvidemos que este parámetro representa toda la carga aterogénica independiente del LDL colesterol^(20,-22).

El tema de los triglicéridos séricos sigue siendo un tópic de debate y controversia; aunque sí se tiene una uniforme recomendación para iniciar terapia farmacológica con valores superiores a 400-500 mg/dL, en estado de ayunas. Ciertamente, esta indicación se ha extendido para los niveles superiores a 200 mg/dL en los individuos con alto riesgo cardiovascular^(21,23). A diferencia de las estatinas con las que sin discusión alguna, se obtienen reducciones significativas de eventos vasculares, que incluye mortalidad; en el caso de los fibratos, la evidencia es más escasa y acaso no tan contundente^(24,25) (Figuras 10-13).

Recomendaciones	Clase	Nivel
LDL-C está recomendado como objetivo primario para tratamiento	I	A
CT debería ser considerado como un objetivo terapéutico si los otros análisis no están disponibles	II a	A
No HDL-C debería ser considerado como objetivo terapéutico secundario	II a	B
ApoB debería ser considerado como objetivo terapéutico secundario, cuando este disponible	II a	B
HDL-C no está recomendado como objetivo para el tratamiento	III	A
Los ratios apoB / apoA1 y no HDL-C / HDL-C no están recomendados como objetivos para el tratamiento	III	B

European Heart Journal 2016 (Agosto 27)

Figura 10. Lípidos y riesgo cardiovascular.

Indiscutiblemente el LDL colesterol es el objetivo primario, cuya meta es una prioridad (clase I, nivel de evidencia A). Como objetivos secundarios se tienen al No-HDL colesterol y ApoB, con menor nivel de evidencia.

Recomendaciones	Clase	Nivel
En pacientes con MUY ALTO RIESGO CV, se recomienda meta de LDL-C < 1.8 mmol/L (70 mg/dL), o reducción de al menos 50% con respecto al nivel basal de LDL-C si está entre 1.8 a 3.5 mmol/L (70 a 135 mg/dL)	I	B
En pacientes con ALTO RIESGO CV, se recomienda meta de LDL-C < 2.6 mmol/L (100 mg/dL), o reducción de al menos 50% con respecto al nivel basal de LDL-C si está entre 2.6 a 5.2 mmol/L (100 a 200 mg/dL)	I	B
En sujetos en BAJO o MODERADO RIESGO CV, se recomienda meta de LDL-C < 3.0 mmol/L (<115 mg/dL)	II a	C

European Heart Journal 2016 (Agosto 27)

Figura 11. Metas de LDL colesterol.

Siendo LDL colesterol un objetivo primario; su reducción va acompañada de reducción de eventos vasculares. Las exigencias están estrechamente ligadas al nivel de riesgo cardiovascular; de manera que las condiciones de muy alto riesgo (prevención secundaria o múltiples factores de riesgo) implican obtener un nivel sérico < 70 mg/dL. En las otras dos situaciones (moderado o bajo riesgo) las metas son 100 y 115 mg/dL, respectivamente.

Recomendaciones	Clase	Nivel
Terapia farmacológica debería ser considerada en los pacientes en alto riesgo con TGC > 2.3 mmol/L (200 mg/dL)	II a	B
Terapia con estatina puede ser considerada como primera droga de elección para reducir el riesgo de ECV en individuos en alto riesgo con hipertrigliceridemia	II b	B
En pacientes en alto riesgo con TGC > 2.3 mmol/L (200 mg/dL) a pesar del tratamiento con estatina, fenofibrato puede ser considerado en combinación con estatinas	II b	C

European Heart Journal 2016 (Agosto 27)

Figura 12. Triglicéridos y recomendaciones.

Existen controversias en la toma de decisiones con respecto al tratamiento de hipertrigliceridemias. La situación más clara es aquella en que existe alto riesgo cardiovascular y un nivel sérico de triglicéridos > 200 mg/dL; en cuyo caso se recomienda terapia farmacológica. Las estatinas también juegan un rol en estas condiciones.

Ensayos clínicos con fibratos y desenlaces							
Ensayo (año, TS)	N	Terapia vs control	RRR estudio	Valor p	Criterio subgrupo	RRR* Subgrupo	
Helsinki Heart Study 1988, 5 a	4,081 H	No HDL ≥ 204 mg/dL	Gemfibrozil	EC -34%	0.02	TG>200 mg/dl LDL/HDL >5.0	-71%
VA-HIT 1999, 5.1 a	2,531 H	PP	Gemfibrozil	ECV -22%	0.006	Diabetes	-34%
BIP 2000, 6.2 a	3,090 PS	PS	Bezafibrato (± resina)	EC -9.4%	0.24	TG>200 mg/dl HDL<35 mg/dl	-42%
FIELD 2005, 5 a	9,795 DM, EC (22%)	EC	Fenofibrato (± estatina)	ECV -11%	0.16	TG≥200 mg/dl HDL<40 mg/dl H HDL<50 mg/dl M	-27%
ACCORD 2010, 4.7 a	5,518 DM EvCV (37%)	EvCV	Fenofibrato + Simvastatina vs Simvastatina	ECV -8%	0.26	TG≥204 mg/dl HDL ≤34 mg/dl	-31%

TG triglicéridos, EC enfermedad coronaria, ECV enfermedad cardiovascular, EvCV eventos cardiovasculares. H hombres, M mujeres, PP prevención primaria, PS prevención secundaria, RRR nivel estudio. RRR reducción de riesgo relativo, TS tiempo de seguimiento, número de pacientes, DM diabetes mellitus.

Kones R et al Vascul Health and Risk Management 2013; 9: 617-670

Figura 13. Fibratos y desenlaces vasculares.

Otro tema de debate es la utilidad de los fibratos. Las evidencias se centran en subgrupos y fundamentalmente en la reducción de eventos coronarios.

Presión arterial

En la subpoblación diabética hipertensa del estudio HOT, si bien no se logró obtener toda la información planeada -principalmente por el insuficiente número de sujetos reclutados y seguidos- se documentó que valores inferiores a 90 mmHg son los recomendables, asociados a menores desenlaces cardiovasculares⁽²⁶⁾.

No se tiene información tan precisa para el nivel de la presión arterial sistólica (PAS), pues en los estudios disponibles la PAS lograda al final del ensayo fue heterogénea. De manera consensuada se recomienda un nivel entre 130 a 135 mmHg^(27,28) (Figura 14).

Terapia antitrombótica

La indicación de aspirina en prevención secundaria está fuera de debate, salvo contraindicación evidente. Sin embargo,

Presión arterial sistólica lograda en ensayos placebo-controlados Hipertensión arterial en población diabética					
	N	E	PAS basal	PAS-f activo	PAS-f Control
HOT-DM	1,505	61.5	169	144	148
SHEP-DM	583	70	170	145	155
UKPDS	1,148	56	160	144	154
MicroHOPE	3,577	65.5	142	139	143
Sys-Eur DM	492	70	175	153	162
ABCD -HT	470	57.5	155	132	138
ABCD-NT	480	59	137	128	137
IDNT-Irb	1,148	58.8	159	140	144
IDNT-Amla	1,136	58.7	159	141	144
RENAAL	1,513	60	153	143	145
PROGRESS DM	761	64	149	134	143
ADVANCE	11,140	66	145	134	140

Zanchetti A et al J Hypertension 2009; 27: 923-934

Figura 14. Presión arterial en la población diabética hipertensa.

Los estudios disponibles no definen la meta de la presión arterial sistólica, No así, en la diastólica en que está claro que se recomienda lograr un nivel < 90 mmHg.

en prevención primaria debe evaluarse el beneficio neto, teniendo en cuenta el riesgo de sangrado^(29,30) (Figura 15).

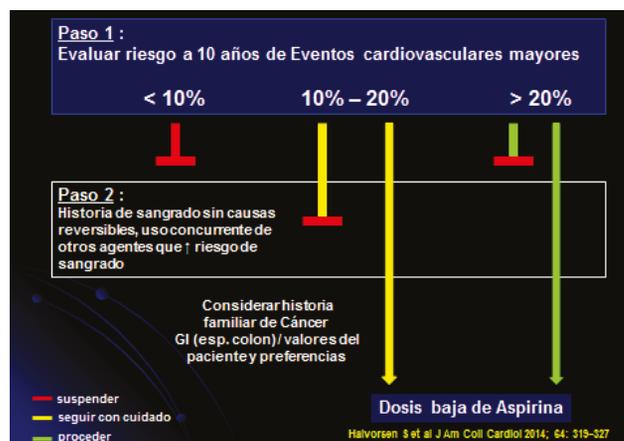


Figura 15. Aspirina y fluxograma de decisiones.

La terapia antitrombótica merece establecer un balance riesgo vs beneficio; pues hay un riesgo de sangrado que no es despreciable. Se debe equilibrar el beneficio de la prevención de eventos aterotrombóticos -sobre todo en población de alto riesgo cardiovascular- vs el riesgo de sangrado (gastrointestinal, cerebral).

Control de glicemia

Ya se comentó la importancia del control metabólico precoz e intenso; cuyo beneficio varía según la población intervenida.

La evidencia de que los agentes antihiperlipémicos reducen las tasas de eventos cardiovasculares y mortalidad no había sido mostrada de manera convincente hasta fines del 2015^(31,32,33). A excepción de los hallazgos publicados con Metformina⁽³⁴⁾ y Pioglitazona⁽³⁵⁾. Sin embargo, debe aclararse que estos reportes fueron subestudios, con escasa cantidad de pacientes y desenlaces secundarios; y en que efectivamente se documentó reducción del riesgo cardiovascular.

Por otro lado, también es cierto que un beneficio cardiovascular modesto puede ser observado después de un período prolongado de seguimiento⁽³⁶⁾ (Figura 16).

	ACCORD ²	ADVANCE ²	DCCT ¹	ORIGIN ⁵	UKPDS ⁶	VADT ⁷
Complicaciones microvasculares	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Eventos cardiovasculares	No Efecto	No Efecto	No Efecto	No Efecto	No Efecto	No Efecto
Mortalidad	↑	No Efecto	No Efecto	No Efecto	No Efecto	No Efecto

1. Kendall DM et al. Am J Med. 2010; 123: 374
 2. Gerstein HC et al. N Engl J Med. 2008; 358: 2545-2555
 3. Patel A et al. N Engl J Med. 2009; 359: 2560-2572
 4. DCCT Research Group. N Engl J Med. 1993; 329: 377-389
 5. Gerstein HC et al. N Engl J Med. 2012; 367: 319-328
 6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998; 352: 854-865
 7. Duckworth V et al. N Engl J Med. 2009; 360: 129-139

Figura 16. Control de glicemia y eventos cardiovasculares.

Clásicamente, se reconoce que el control glicémico reduce los eventos y/o complicaciones microvasculares; sin embargo, esto no podía extrapolarse para los macrovasculares incluyendo la mortalidad, hasta hace muy poco.

Diferente historia es el beneficio microvascular; en cuyo caso sí se ha observado una correlación positiva con el control estricto de hemoglobina glicosilada (Figura 17).

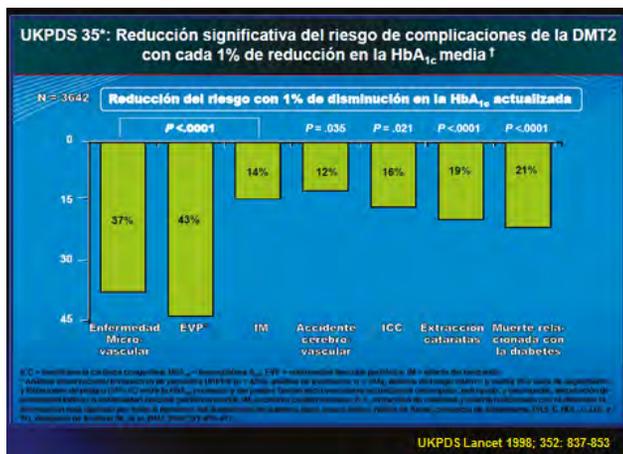


Figura 17. Reducción de hemoglobina glicosilada y desenlaces.

Existen datos estadísticamente significativos que la reducción de al menos 1% en la hemoglobina glicosilada, se acompaña de beneficios microvasculares, mas no macrovasculares.

Adicionalmente hay preocupación por la eventualidad de desenlaces cardiovasculares adversos asociados a la terapia muy intensiva o particulares agentes antidiabéticos⁽³⁷⁾.

Han transcurrido cerca de 100 años desde el inicio de insulina como terapia antihiperглиcemiante y sin observar una categórica reducción del riesgo vascular. Afortunadamente, finalizando el 2015 y en lo que va del 2016, se publican tres megaensayos^(38,39,40) con dos novedosas familias de agentes antidiabéticos. Nos referimos a empagliflozina (inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2) y dos miméticos de

incretinas (liraglutida y semaglutida); que por primera vez mostraron reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular - esta vez como desenlace primario-, incluyendo impacto positivo en la precipitación de insuficiencia cardíaca.

Estrategia intensiva

Atendiendo a la complejidad de DM2 y los subsecuentes mecanismos fisiopatológicos^(41,42) que explican la categoría de alto riesgo y exposición a eventos cardiovasculares con incrementada frecuencia, es que solo una estrategia intensiva que involucre todos los factores conocidos, podrá ofrecer los mejores resultados^(43,44) (Figura 18-20).

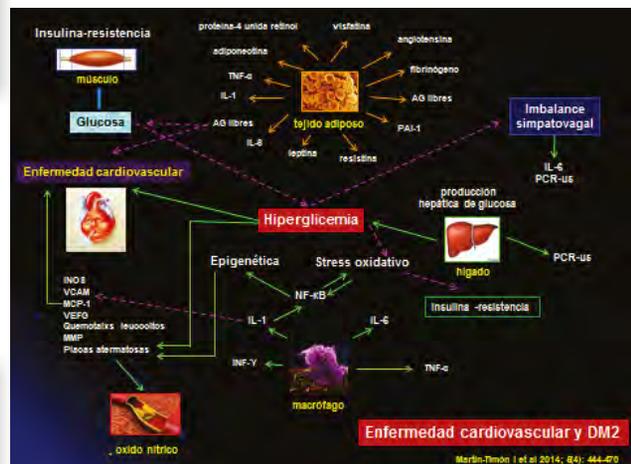


Figura 18. Enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2.

El sustento fisiopatológico de la asociación entre diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular es complejo y multifactorial. El eje central está en el status hiperglicémico y consecuente resistencia a la insulina. Paralelo a ello se ha establecido una cascada inflamatoria por ateroesclerótica.

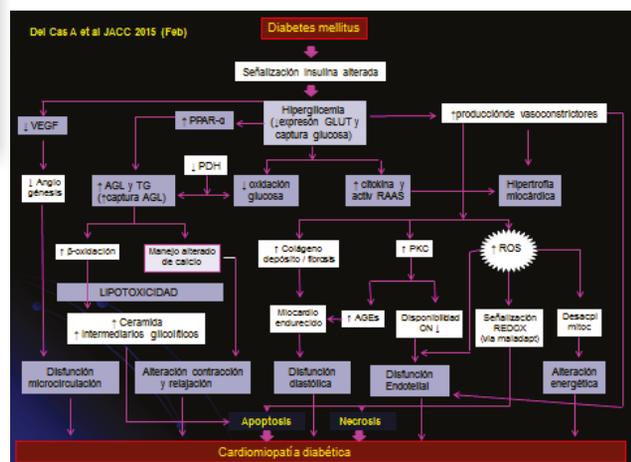


Figura 19. Cardiomiopatía diabética.

Muchos son los mecanismos que desencadenan el daño miocárdico, a partir de estado de diabetes mellitus, que ulteriormente llevan a necrosis y apoptosis miocárdica.

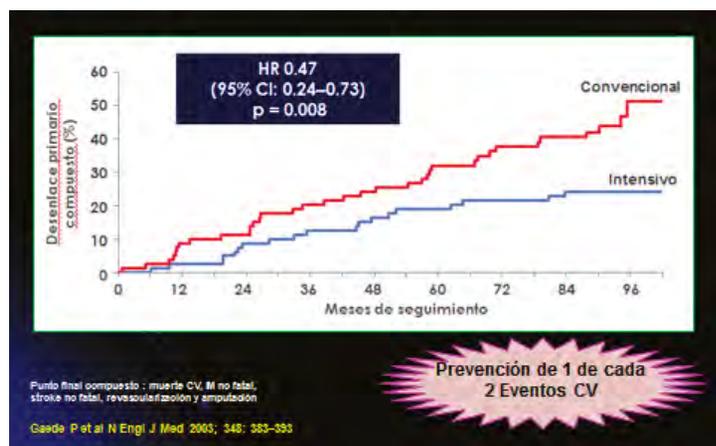


Figura 20. Reducción del riesgo cardiovascular y estrategia multifactorial.

Los esfuerzos por reducir el riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos, han demostrado que solo una estrategia multidisciplinaria puede lograrlo de manera significativa. Están incluidos los 4 pilares (glicemia, lípidos, presión arterial, trombosis); así como, las modificaciones en el estilo de vida. Esto puede alcanzar una reducción del riesgo relativo del orden del 50%. (hazard ratio = 0.47)

Referencias bibliográficas

- 1. International Diabetes Foundation (IDF).** Diabetes Atlas 2014 (6ª edición) <http://www.idf.org/diabetesatlas>
- 2. Aschner P, Aguilar-Salinas C, Aguirre L, et al.** Diabetes in South and Central America: An update. *Diabetes and Research and Clinical Practice* 2014;103:238-243.
- 3. Seclén SN, Rosas ME, Arias AJ, et al.** Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Peru. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2015;3:e000110.doi:10.1136/bmjdr-2015-00010.
- 4. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al.** 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;339:229-234.
- 5. Danesh J, Erqou S, Walker M, et al.** Association of Cardiometabolic Multimorbidity with Mortality The Emerging Risk Factors Collaboration. *JAMA* 2015;314(1):52-60.
- 6. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al.** Diabetes, Other Risk Factors, and 12-Yr Cardiovascular Mortality for Men Screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16(2):434-444.
- 7. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al.** Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies The Emerging Risk Factors Collaboration *Lancet* 2010;375(9733): 2215-2222
- 8. Kaylani RR, Lazo M, Ouyang P, et al.** Gender differences in diabetes and risk of incident coronary artery disease and healthy Young and middle-aged adults *Diabetes Care* 2013;DOI: 10.2337/dc13-1755.
- 9. Zoungas S, Woodward M, Li Q, et al.** Impact of age, age of diagnosis, and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2014;57(12):2465-2474
- 10. Lam TH, Ueshima H, GU DF, et al.** Systolic blood pressure, diabetes and the risk of cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Journal of Hypertension* 2007;25(6):1205-1213.
- 11. Preiss D, Sattar N, McMurray JJ, et al.** A systematic review of event rates in clinical trials in diabetes mellitus. *Am Heart Journal* 2011;161:210-219.
- 12. Thomsen RW, et al.** 76º American Diabetes Association, New Orleans, 2016. Abstracto 1092-P
- 13. Go Q, et al.** 76º American Diabetes Association, New Orleans 2016. Abstracto 1388-P
- 14. Khan SS, Butler J, Gheorghide M, et al.** Management of comorbid diabetes mellitus and worsening heart failure. *JAMA* 2014; 311(23):2379-2380.
- 15. Schocken DD, Benjamin Ej, Fonarow GC, et al.** AHA Scientific Statement Prevention of Heart Failure. *Circulation* 2008;117(19):2544-2565.
- 16. Ponikowski P, Voors AV, Anker SD, et al.** 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart Journal* 2016;37:2129-2200.
- 17. Wang Y, Nigishi T, Nigishi K, et al.** Prediction of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus - A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Prac* 2015;108:55-66.
- 18. Sattar N, et al.** Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 2013;56: 686-695.
- 19. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.** Ezetimibe Added to Statin therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015 (Junio 3) DOI:10.1056/NEJMoa1410489
- 20. Cholesterol Treatment Trialist's (CTT) Collaborators.** Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis *The Lancet* 2008;371(9607):117-125.
- 21. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al.** 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart Journal* 2016 (Agosto 27) doi:10-1093/eurheartj/ehw272
- 22. American Diabetes Association (ADA).** Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care* 2016 (39): suplemento 1.

23. **Driver SL, Martin SS, Gluckman TJ, et al.** Fasting or Nonfasting Lipid Measurements. It Depends on the Question. *J Am Coll Card* 2016;67(10):1227-1234.
24. **The FIELD study investigators.** Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-1861.
25. **Kones R.** Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with subclinical disease, undertreatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes. *Vascular Health and Risk Management* 2013;9:617-670.
26. **Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.** Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *The Lancet* 1988;351(9118):1755-1762.
27. **Zanchetti A, Grassi G, Mancia G, et al.** When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27:923-934.
28. **Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.** 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart Journal* 2013;34:2159-2219.
29. **Antithrombotic Trialists' Collaboration.** Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
30. **Sigrun Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, et al.** Aspirin Therapy in Primary Cardiovascular Disease Prevention A Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *J Am Coll Card* 2014;64(3):319-327.
31. **Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al.** Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-242
32. **White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.** Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-1335.
33. **Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.** Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-1326.
34. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.** Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) *The Lancet* 1998;352:854-865.
35. **Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al.** Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2005;366:1279-1289
36. **Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al.** 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
37. **Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, et al.** Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:356-366.
38. **Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.** Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128
39. **Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.** Liraglutida and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2016;375:311-322.
40. **Marso SP, Brain SC, Consoli A, et al.** Semaglutida and Cardiovascular Outcomes in Patients with type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844
41. **Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, et al.** Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes* 2014;5(4):444-470.
42. **Dei Cas A, Khan SS, Butler J, et al.** Impact of diabetes on epidemiology, treatment and outcomes of patients with heart failure. *J Am Coll Card Heart Fail* 2015;3(2):136-145.
43. **Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al.** Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393.
44. **Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al.** Effects of a multifactorial intervention on mortality in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.
45. **Mitsiou EK, Tziomalos K, Anagnostis P, et al.** Hellenic J Cardiol 2009;50: 445-448.