

Nota Farmacológica: Control intensivo de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular

Glycemic intensive control in type 2 diabetic patient and cardiovascular disease

Gonzalo Yamauchi* y Javier Vilosio**

Resumen

Se comentan dos artículos dirigidos a evaluar el impacto de la reducción de la glucemia sobre la aparición de enfermedad cardiovascular (CV) en pacientes con diabetes tipo 2. Estudios previos no habían aportado evidencia significativa de que el descenso de los niveles de glucemia hasta valores normales se acompañara de disminución en el riesgo de CV en estos pacientes. Se reseña la importancia del problema en nuestro medio, con una prevalencia de diabetes tipo 2 de 6%, y un 31% de la mortalidad global atribuible a eventos cardiovasculares.

En el estudio ACCORD se obtuvieron descensos rápidos de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en el grupo bajo tratamiento intensivo, registrándose una incidencia mayor de episodios hipoglucémicos, aumento de peso y retención de líquidos; así como un aumento de la mortalidad que obligó a su discontinuación a los 17 meses. En el estudio ADVANCE se hallaron significativamente menos eventos microvasculares en el grupo bajo tratamiento intensivo, sin evidencia de interacción entre las intervenciones sobre la tensión arterial (TA) sobre la glucemia y sobre los eventos micro y macrovasculares.

En ninguno de los trabajos se halló evidencia de asociación entre la reducción de la HbA1c a los niveles propuestos, y la reducción de eventos macrovasculares.

El uso intensivo de Rosiglitazona en ACCORD, y la cuestión de la velocidad y magnitud del descenso obtenido en los niveles de HbA1c (distintos en ambos estudios) abren nuevos puntos de discusión.

Abstract

We comment two studies evaluating the impact of the reduction of the glycemia on cardiovascular events (CVE) in patients with type 2 diabetes. Previous studies had not contributed definitive evidence to conclude that the reduction of the levels of glycemia to normal values was accompanied by a decrease in the risk of CVE in these patients. We review the importance of the problem in our context, with a prevalence of type 2 diabetes of 6%, and a proportion of total mortality attributed to CVE of 31%.

In the ACCORD study, significant reductions of the levels of glycated hemoglobin (HbA1c) in the group under intensive treatment were obtained. However, a greater incidence of hypoglycemic episodes, increase of weight and retention of fluids; as well as an increase of the mortality was also reported, reasons that forced to its discontinuation at 17 months of follow up. In the ADVANCE study, less microvascular events were observed in the group under intensive treatment, without evidence of interaction between the interventions on the arterial tension (TA), on the level of glycemia and the micro and macrovascular events. None of the studies reported evidence of the association between the reduction of the HbA1c and the reduction of macrovascular events. The intensive use of Rosiglitazona in ACCORD, and the question of the speed and magnitude of the reduction obtained in the levels of HbA1c (different in both studies) open new viewpoints of discussion.

Palabras clave: diabetes tipo 2, glucemia, enfermedad cardiovascular, macrovascular. **Key words:** type 2 diabetes, glycemia, cardiovascular disease, macrovascular.

Yamauchi G y Vilosio J. Control intensivo de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Evid. actual. práct. ambul; 11(5): 154-156, Sep-oct.2008.

En Junio de este año el New England Journal of Medicine publicó dos trabajos originales (de los grupos ACCORD^{§§} y ADVANCE^{††}) y dos editoriales^{1,2}, que abordan de si la reducción a niveles normales o casi normales de HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2 disminuye o no la aparición de eventos cardiovasculares.

El problema

En su editorial, Dluhy y McMahon señalan la poca evidencia disponible respecto de que el descenso de los niveles de glucemia se acompañe de una disminución en el riesgo de enfermedad cardiovascular, y refieren que el UKPDS mostró que en pacientes con diabetes tipo 2 en quienes los niveles de HbA1c habían descendido de 8 a 7% no se produjo disminución de los eventos cardiovasculares y la mortalidad, aunque un subgrupo tratado con metformina sí exhibió un riesgo menor de tales eventos³.

Ya en 1997 un estudio cooperativo de la Administración de Veteranos⁴ había concluido en la necesidad de nuevos estudios prospectivos a largo plazo para determinar la relación riesgo/beneficio de un esquema intensivo de tratamiento para

reducir la glucemia en estos pacientes, en relación con eventos cardiovasculares.

En 2000 Stratton y col.⁵ documentaron la relación entre niveles de glucemia y daño micro y macrovascular: reportaron que cada 1% de reducción en la HbA1c se asociaba con una disminución del 37% del riesgo para complicaciones microvasculares, y del 21% del riesgo de muerte asociada a diabetes. La asociación fue menos significativa para accidentes cerebrovasculares (ACV) o insuficiencia cardíaca. Se propuso que el exceso de riesgo cardiovascular de los diabéticos solo podía atribuirse parcialmente a la hiperglucemia, y se vinculaba con otros factores de riesgo tales como dislipemia, hipertensión arterial y tabaquismo. Establecieron, en definitiva, que la hiperglucemia se asocia a un incremento del riesgo de enfermedad microvascular -para lo cual no hallaron niveles umbral- mayor que para la enfermedad macrovascular.

En un meta-análisis de 13 estudios observacionales publicado en 2004, Selvin y col.⁶ reafirmaron la evidencia de asociación entre hiperglucemia y aumento del riesgo cardiovascular en diabéticos -por cada 1% de incremento en el nivel de HbA1c, un incremento del OR para eventos cardiovasculares igual a 1,18- a la vez que, según los propios autores, quedaba pendiente la con-

§§ Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes.

†† Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation.

* Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano. Gonzalo.yamauchi@hospitalitaliano.org.ar

** Departamento de Salud Pública del Instituto Universitario del Hospital Italiano. javier.vilosio@gmail.com

firmación de que mejores controles de glucemia pudieran disminuir dicho riesgo.

En un trabajo publicado en 2005 sobre pacientes con diabetes tipo 1 en el marco del Proyecto DCCT/EDIC⁷ se mostró asociación entre el descenso de la glucemia y beneficios a largo plazo en términos de complicaciones cardiovasculares, pero que se hicieron evidentes solo años después del reclutamiento de los pacientes.

Entonces podemos asumir que el rol del descenso de la glucemia en la prevención de eventos cardiovasculares es una pregunta aún no adecuadamente respondida, mientras que es bien conocido que el control intensivo de la glucemia reduce las complicaciones microvasculares de la enfermedad.

Diabetes y enfermedad cardiovascular en Argentina

La prevalencia de diabetes tipo 2 en Argentina varía en diferentes estudios publicados. Para De Sereday y col.⁸ es de 6% a 8% en mayores de 20 años en la región central del país -de los cuales casi la cuarta parte son obesos, un tercio padece hipertensión arterial (HTA) y otro tercio dislipidemia. Una revisión publicada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en 2001⁹ recoge los datos de dos publicaciones previas sobre poblaciones de La Plata y Avellaneda, estableciendo tasas brutas de prevalencia de diabetes en adultos de 5 y 8,1%, respectivamente. En 2002, la Sociedad Argentina de Cardiología publicó su encuesta sobre factores de riesgo en ECV¹⁰, sobre 14.584 adultos escogidos al azar, en todo el país, reportando una prevalencia de diabetes de 6%, 36% de sobrepeso, 17% de obesidad y 25% de HTA. Mientras que la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo¹¹ (41.392 encuestados) estableció la prevalencia de diabetes o hiperglucemia en personas que referían haberse medido su glucemia, en 11,9%. Para la misma encuesta, el 49,1% de los encuestados presentaba sobrepeso u obesidad, y el 34,4% referían al menos en una oportunidad el diagnóstico de HTA.

Recientemente el estudio CARMELA¹² (sobre 1482 casos) reportó una prevalencia de diabetes (glucemia mayor a 126mg/dL o diabetes autoinformada) de 6,2% en la ciudad de Buenos Aires (además: 29,0% de HTA y 19,7% de obesidad). Vale aclarar además que las enfermedades del aparato circulatorio representan en Argentina el 31% de todas las muertes¹³.

Los estudios

Tanto el trabajo de ACCORD como el de ADVANCE se refieren a un número importante de pacientes diabéticos (algo más de 10.000 y 11.000, respectivamente) con edades similares (medias de 62 y 66 años) duración de la enfermedad similar (mediana diez años en ACCORD, y media ocho años en ADVANCE) con historia de enfermedad macrovascular en 32% y 35%.

En cuanto a la intervención realizada, las metas de HbA1c fueron "menor a 6%" y "menor a 6,5%" respectivamente.

En ambos estudios, los pacientes fueron aleatoriamente asignados a un grupo de tratamiento estándar o intensivo (con drogas) para la reducción de sus niveles de HbA1c durante 3,4 años y 5 años, respectivamente.

Los dos estudios fueron factoriales, ya que además de haber evaluado los resultados del control intensivo de la glucemia versus el estándar, también se evaluó el efecto de tratamiento para la disminución de la presión arterial.

ACCORD

En el estudio ACCORD, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un esquema de reducción de TA intensivo (objetivo TAS menor a 120mmHg) o estándar (TAS menor a 140mmHg). Por otro lado, un grupo fue asignado a recibir fenofibrato o placebo, mientras mantuviera un buen control de su colesterol LDL con simvastatina.

Los resultados primarios pre-especificados fueron el primer episodio de IAM no fatal o ACV no fatal o muerte por causa cardiovascular; y los tardíos, muerte por infarto agudo de miocardio (IAM) por insuficiencia cardíaca, por arritmia, por intervenciones cardiovasculares invasivas, por causas cardiovasculares después de una cirugía no cardiovascular, ACV, muerte por presumible enfermedad isquémica cardiovascular ocurrida dentro de las 24 horas de iniciados los síntomas y muerte por otras enfermedades vasculares.

En ambos grupos se lograron descensos rápidos de los niveles de HbA1c. A los cuatro meses, de 8,1% a 6,7% en el grupo bajo tratamiento intensivo, y a 7,5% en el grupo bajo tratamiento estándar; al año las medias fueron 6,4% y 7,5% respectivamente, manteniéndose estables durante todo el seguimiento.

El grupo bajo tratamiento intensivo tuvo una incidencia significativamente mayor de hipoglucemia (10,5% de los pacientes requirieron asistencia médica) de aumento de peso (el 27,8% aumentó más de 10 kg) y de retención de líquidos (70% de los pacientes). La incidencia acumulada de episodios hipoglucémicos que requirieron asistencia médica fue de 3,1% en el grupo bajo tratamiento intensivo y de 1% en el de tratamiento estándar. Por otro lado, la media de aumento de peso a los tres años fue de 3,5 kg y de 0,4kg en los dos grupos, respectivamente.

En cuanto al resultado primario compuesto, en el grupo bajo tratamiento intensivo la tasa de IAM no mortal fue menor que en el de terapia estándar (3,6% vs. 4,6%) la mortalidad de causa cardiovascular fue mayor (2,6% vs. 1,8%) y no hubo diferencias significativas en la tasa de ACV no mortales (1,3% vs. 1,2%). En comparación con el grupo bajo tratamiento estándar, el grupo bajo tratamiento intensivo tuvo un aumento relativo de la mortalidad del 22% (y absoluto del 1%) durante el período de seguimiento, aunque con diferencias similares en las muertes por causas cardiovasculares. Este aumento de la mortalidad fue equivalente a una muerte extra por cada 95 pacientes tratados durante 3,5 años, evidenciándose estas diferencias en la mortalidad entre uno y dos años después de la aleatorización. Después de tres años se registró una disminución no significativa en la aparición de resultados primarios en el grupo bajo tratamiento intensivo, debido a un significativo menor número de IAM no mortales, a pesar de que hubo más muertes por causa cardiovascular y un número similar de ACV.

Los autores concluyen en que si hubiera algún beneficio asociado con la reducción intensiva de la glucemia, este podría tardar años en aparecer, tiempo durante el cual existe un mayor riesgo de muerte. Señalan también que el estudio identificó un daño previamente desconocido (el aumento de la mortalidad) y la ausencia de reducción de eventos cardiovasculares asociada a la reducción intensiva de los niveles de glucemia en pacientes diabéticos tipo 2 de alto riesgo y con altos niveles de HbA1c.

El estudio continúa para conocer que sucederá con el grupo de tratamiento intensivo de la TA y el control con hipolipemiantes.

ADVANCE

En este estudio los pacientes, luego de un período de "run-in"¹⁴ recibiendo perindopril e indapamida, fueron aleatoriamente asignados para continuar el tratamiento con la asociación de estas dos drogas, o placebo y a someterse a una estrategia de control intensivo de la glucemia (glicazida 30 a 120mg/día como droga inicial en esta rama con un objetivo de HbA1c menor a 6,5%) o

a una estrategia de control estándar de la glucemia.

Los resultados primarios fueron compuestos entre eventos macrovasculares (muerte por causas cardiovasculares, IAM no fatal, ACV no fatal) y un compuesto de eventos microvasculares (nefropatía nueva o agravamiento y retinopatía) considerados en conjunto y separadamente.

Al final del estudio los niveles medios de HbA1c fueron 6,5% en el grupo bajo tratamiento intensivo y 7,3% en el de tratamiento estándar. La tensión arterial sistólica media fue menor en el grupo de tratamiento intensivo (135,5 vs. 137,9 mmHg; diferencia promedio 1,6 mmHg; $p < 0,001$) y la media del peso corporal fue mayor en ese grupo: 0,7kg más que en el grupo bajo control estándar ($p < 0,001$). Respecto de los resultados primarios, 2.125 participantes presentaron eventos macro y microvasculares mayores: 18,1% en el grupo bajo control intensivo y 20,0% en el grupo bajo control estándar ($p = 0,01$). El grupo bajo control intensivo registró una significativa disminución en la incidencia de eventos microvasculares mayores ($p = 0,01$) pero no en la de eventos macrovasculares ($p = 0,32$). No se encontró evidencia de interacción entre las intervenciones sobre la presión arterial y las intervenciones sobre la glucemia, respecto de los resultados primarios ($p > 0,5$ para todas las comparaciones). En cuanto a los objetivos secundarios se registró la muerte del 9,6% de los pacientes en el grupo bajo tratamiento estándar y del 8,9% en el de tratamiento intensivo. En el grupo bajo control intensivo el 2,7% de los pacientes presentaron al menos un episodio de hipoglucemia severa, y en grupo sometido a tratamiento estándar, el 1,5% ($p < 0,001$). A diferencia del estudio ACCORD, no se registraron diferencias en la tasa de mortalidad por causas cardiovasculares u otras causas.

Comentarios, conclusiones e interrogantes

Cefalu en su editorial resalta que ADVANCE no ha demostrado beneficios de la reducción intensiva de la glucemia en relación a los eventos macrovasculares en pacientes con diabetes tipo 2, lo que sí resultó evidente en la incidencia de patología microvascu-

lar. En segundo lugar, hace referencia al incremento de la mortalidad (cardiovascular o no) registrada durante los dos primeros años del estudio ACCORD en el grupo tratamiento intensivo, y que fundamentó la decisión de discontinuar ese grupo a los 17 meses de iniciado. Sin embargo, las tasas de IAM no fatal fueron significativamente menores en este grupo, y la incidencia de ACV no fatal e insuficiencia cardíaca fatal y no fatal no presentaron diferencias significativas. Esto podría estar relacionado con la alta tasa de utilización de rosiglitazona en el grupo de control intensivo, casi el 90% en los participantes en esta rama. Además se podría pensar que la utilización de rosiglitazona asociada a insulina favoreció a que los participantes aumentaran de peso (3,5kg en el grupo control intensivo); siendo también reconocido que las tiazolidinedionas inducen la retención de sodio, por lo que este mecanismo intentaría explicar porque hubo pacientes que aumentaron más de 10kg de peso. Sería útil conocer cuantas de las muertes fueron por ICC, una conocida complicación de tiazolidinedionas.

Si bien en primera instancia se puede apreciar que estos dos estudios tienen características basales similares (mismo objeto de estudio, similares poblaciones, diseño factorial, similar cantidad de pacientes y buena calidad de diseño) difieren en por lo menos dos aspectos: 1) en un estudio se utilizó mucho más rosiglitazona que en el otro (ACCORD 92 vs. 58 y ADVANCE 17 vs. 11); 2) fue diferente la velocidad de la disminución de la HbA1c y su reducción respecto de los niveles basales. En el estudio ACCORD se redujo de 8,1 mg% a 6,4mg% (grupo intensivo) en forma mucho más marcada que en el estudio ADVANCE, donde se llevó de 7,2mg% a 6,4mg%. Finalmente, la meta de reducción de la HbA1c a niveles menores de 6,5mg% se asocia a un mayor número de reacciones adversas (hipoglucemias mayores) con un beneficio estadísticamente significativo sobre la incidencia de eventos microvasculares renales (desarrollo de micro o macroalbuminuria) pero no sobre la de eventos macrovasculares (muerte de causa cardiovascular o IAM o ACV no fatales) que fueron los objetivos principales de ambos estudios.

Ver glosario*

Recibido el 10/07/08 y aceptado el 26/09/08.

Referencias

1. Dluhy Robert G, McMahon Graham, Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials. *N Engl J Med* 2008;358:2630-2633.
2. Cefalu William T., Glycemic Targets and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2008;358:2633-2635.
3. The UK Prospective Diabetes Study Group. Effect on intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352:854-65.
4. Abraira C, Colwell J A, Nuttal F, et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial: Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. *Arch Intern Med* 1997;157:181-8.
5. Stratton Irene M, Adler Amanda I, Neil H Andrew W, Matthews David R, Manley Susan E, Cull Carole A, Hadden David, Turner Robert C, Holman Rury R, Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 August 12; 321(7258): 405-412.
6. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati F, Powe N, Hill Golden S. Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-31.
7. Nathan D M, Cleary P A, Backlund J Y, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
8. De Sereday M, Gonzalez C, Giorgini D, De Loreda L, Braguinsky J, Cobeñas C, Libman C, Tesone C. Prevalence of diabetes, obesity, hypertension and hyperlipidemia in the central area of Argentina. *Diabetes & Metabolism* 2004;30:335-339.
9. Barceló A, Rajpathak S. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in the Americas. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 10(5), 2001.
10. REDIFA (Relevamiento de los Distritos de la Sociedad Argentina de Cardiología de los factores de riesgo coronario). Prevalencia de los factores de riesgo coronario en una muestra de la población argentina. *Rev. Argent. Cardiol.*, julio-agosto 2002, vol. 70, Nº 4, p.300-311.
11. Ferrante D, Virgolini M. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005: resultados principales. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la Argentina. *Rev. Argent. Cardiol.*, ene./feb. 2007, vol.75, no.1, p.20-29.
12. Schargrotsky H, Hernández-Hernández R, Marcet Champagne B, Silva H, Vinuesa R, Silva Ayçaguer L C, Touboul P J, Boissonnet C P, Escobedo J, Pellegrini F, Macchia A, Wilson E. CARMELA: Assessment of Cardiovascular Risk in Seven Latin American Cities. *Am J Med*. 2008 Jan;121(1):58-65.
13. Organización Panamericana de la Salud. Salud en las Américas 2007. Vol. Argentina. Disponible al 12/06/08 en: <http://www.paho.org/hia/archivosvol2/paisesesp/Argentina%20Spanish.pdf>