

Grandes estudios que han marcado la evidencia en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico intensivo en la diabetes mellitus tipo 2 (1.ª parte)

Sònia Miravet Jiménez

Medicina Familiar y Comunitaria. Equipo de Atención Primaria Martorell Urbano. Institut Català de la Salut. Martorell (Barcelona)

«INTENSIVE BLOOD-GLUCOSE CONTROL WITH SULPHONYLUREAS OR INSULIN COMPARED WITH CONVENTIONAL TREATMENT AND RISK OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (UKPDS 33)»¹ Y «EFFECT OF INTENSIVE BLOOD GLUCOSE CONTROL POLICY WITH METFORMIN ON COMPLICATIONS IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS (UKPDS 34)»²

Objetivo

Analizar los efectos del control glucémico intensivo sobre el riesgo de complicaciones en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) comparando el uso de fármacos hipoglucemiantes con el tratamiento convencional (dieta y ejercicio).

Diseño

Ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico (Reino Unido). Seguimiento a 14 años.

Objetivo primario combinado: mortalidad relacionada con la DM2, infarto de miocardio no fatal, insuficiencia cardíaca o angina, accidente cerebrovascular no fatal, amputación, fallo renal, fotocoagulación retinal o hemorragia vítrea, faquectomía o ceguera de un ojo.

Intervención

Participación de 5102 pacientes con diabetes mellitus (DM) de diagnóstico reciente que, después de tres meses con dieta, mantenían una glucemia basal entre 109,9 y 270 mg/dl. Estos pacientes se aleatorizaban a:

- UKPDS 33: terapia intensiva con sulfonilurea (clorpropamida, glibenclamida o glipizida; N = 1573) o insulina (N = 1156).

- UKPDS 34: terapia con metformina (N = 342).
- Ambos se comparaban con terapia convencional con dieta (N = 1138).

Resultados

La media de edad de los pacientes incluidos fue de 53 años, la glucemia plasmática en ayunas media de 207,18 mg/dl y la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 9,1 %. Tan solo el 39 % de los pacientes tenía hipertensión arterial.

El control glucémico intensivo mantenía un nivel de HbA_{1c} 0,9 % inferior durante el seguimiento de aquellos pacientes con DM2 de 10 años o más de evolución, reduciendo el riesgo hasta el 12 % para cualquier objetivo relacionado con la diabetes ($p = 0,029$), un 25 % para eventos microvasculares ($p = 0,0099$), un 16 % para infarto de miocardio ($p = 0,052$), un 33 % para albuminuria a 12 años ($p = 0,000054$) y un 21 % para retinopatía a 12 años ($p = 0,015$).

En el UKPDS 33, la reducción de HbA_{1c} y de riesgo fue similar en los tres grupos de tratamiento analizados. El tratamiento con sulfonilurea no evidenció efecto deletéreo en el infarto de miocardio, muerte súbita o mortalidad relacionada con la DM. La terapia con insulina no mostró más enfermedad ateromatosa.

En el UKPDS 34, el tratamiento con metformina en pacientes con sobrepeso en comparación con la terapia convencional proporcionaba un 32 % de reducción de riesgo para cualquier objetivo relacionado con la DM ($p = 0,0023$), un 42 % de reducción de mortalidad por DM ($p = 0,017$), un 36 % de reducción en mortalidad por cualquier causa ($p = 0,011$) y un 39 % de reducción en infarto de miocardio ($p = 0,01$).

Conclusiones

El UKPDS ha demostrado que el control intensivo de la glucosa con sulfonilureas o insulina reduce el riesgo de complicaciones microvasculares, pero no macrovasculares. Solo el tratamiento con metformina en pacientes con sobrepeso proporcionó una reducción significativa en infarto de miocardio y mortalidad total.

«MULTIFACTORIAL INTERVENTION AND CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES»³. STENO STUDY

Objetivo

Comparar la eficacia de una intervención multifactorial intensiva sobre los factores de riesgo modificables de enfermedad cardiovascular en los pacientes con DM2 con el tratamiento convencional.

Diseño

Ensayo clínico abierto y paralelo (Dinamarca). Seguimiento a 7,8 años.

El principal criterio de valoración del estudio es el objetivo combinado de mortalidad de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, cirugía de revascularización coronaria, amputación o cirugía vascular por enfermedad arterial periférica.

Dos análisis principales:

- **Análisis microvascular:** desarrollo de retinopatía diabética, neuropatía periférica y nefropatía diabética después de cuatro años de intervención⁴.
- **Análisis macrovascular:** enfermedad macrovascular después de ocho años de intervención. Finaliza en diciembre de 2001.

Intervención

Se estratificaron 160 pacientes con albuminuria persistente:

- 80 pacientes eran seguidos y recibían tratamiento convencional por su médico de Atención Primaria (con posibilidad de consultar con otras especialidades) según las guías nacionales.
- 80 pacientes de las mismas características eran seguidos cada tres meses durante los ocho años del estudio

por médicos, enfermeras y nutricionistas, y recibían tratamiento intensivo con:

- Modificaciones de comportamiento y estilo de vida: dieta baja en grasas, suplemento vitamínico, ejercicio físico (30 minutos de tres a cinco veces por semana como mínimo de ejercicio leve-moderado) y cese del tabaquismo.
- Terapia farmacológica dirigida para tratar los diferentes factores de riesgo cardiovascular:
 - Hiperglucemia: inicialmente, metformina (1 g/12 h) en obesos y gliclazida (160 mg/12 h) en delgados o no tolerantes a metformina. Si no se conseguía el objetivo de control, se combinaban fármacos orales y, si la HbA_{1c} era > 7 %, se comenzaba con insulina NPH (*neutral protamine Hagedorn*) al acostarse.
 - Hipertensión y microalbuminuria: captopril (50 mg/12 h) o losartán (50 mg/12 h). Si no se lograban los objetivos de control se utilizaba una combinación de tiazidas, antagonistas del calcio y β -bloqueantes.
 - Dislipemia: atorvastatina (hasta 80 mg/día) o equivalente y fibratos en caso de hipertrigliceridemia pura para conseguir un objetivo de control de colesterol total < 190 mg/dl, inicialmente, y < 175 mg/dl en el año 2000, y triglicéridos < 150 mg/dl.
 - Ácido acetilsalicílico (150 mg/día) como prevención secundaria de enfermedad cardiovascular.
- Tenían unos objetivos de control más estrictos que el grupo de tratamiento convencional, los cuales se modificaron (según las guías) durante el seguimiento (tabla 1).

Resultados

La edad media de los pacientes analizados fue de 55,1 años. El descenso de los niveles de HbA_{1c}, presión arterial sistólica y diastólica, colesterol plasmático, triglicéridos y microalbuminuria fue significativamente superior en el grupo de terapia intensiva. Estos pacientes también mostraron una disminución significativa del riesgo de enfermedad cardiovascular (*hazard ratio* [HR]: 0,47; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,24-0,73), nefropatía (HR: 0,39; IC del 95 %: 0,17-0,87), retinopatía (HR: 0,42; IC del 95 %: 0,21-0,86) y neuropatía autonómica (HR: 0,37; IC del 95 %: 0,18-0,79). Las curvas de tiempo hasta el primer evento, para la variable combinada primaria, permanecían divergentes durante el seguimiento (figura 1), así como la reducción en el riesgo de las complicaciones microvasculares. Este estudio sugiere que se debería tratar a cinco pacientes durante este tiempo para evitar un evento cardiovascular.

Grandes estudios que han marcado la evidencia en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico intensivo en la diabetes mellitus tipo 2 (1.ª parte)

Tabla 1. Objetivos de control utilizados en el estudio

Variable	Terapia convencional		Terapia intensiva	
	1993-1999	2000-2001	1993-1999	2000-2001
Presión arterial sistólica (mmHg)	< 160	< 135	< 140	< 130
Presión arterial diastólica (mmHg)	< 95	< 85	< 85	< 80
HbA _{1c} (%)	< 7,5	< 6,5	< 6,5	< 6,5
Colesterol total (mg/dl)	< 250	< 190	< 190	< 175
Triglicéridos (mg/dl)	< 195	< 180	< 150	< 150
Tratamiento con IECA	No	Sí	Sí	Sí
Ácido acetilsalicílico				
Isquemia conocida	Sí	Sí	Sí	Sí
EAP	No	No	Sí	Sí
Sin EAP ni enfermedad coronaria	No	No	No	Sí

Adaptada de Gaede et al.³.
EAP: enfermedad arterial periférica; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

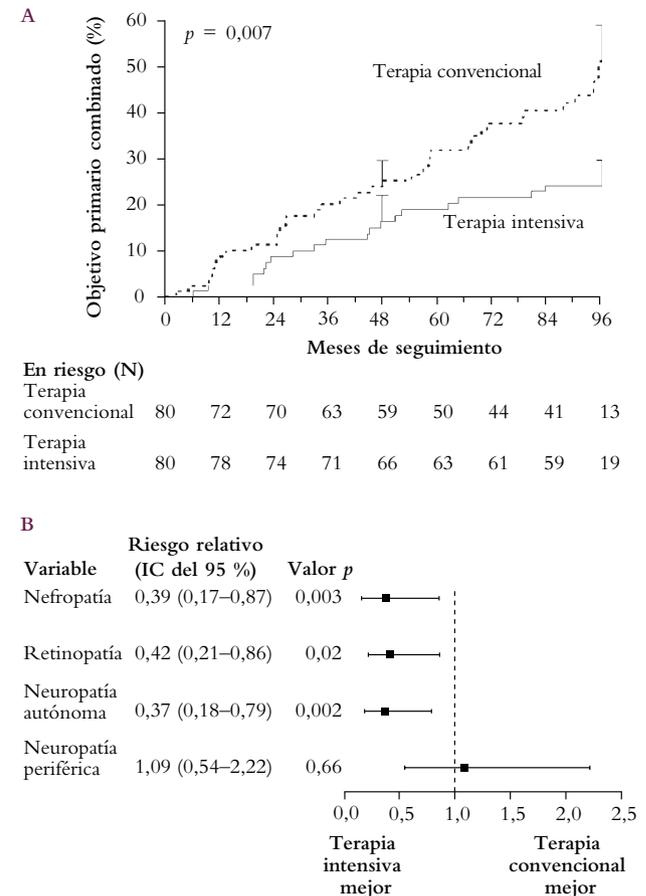
Conclusiones

La intervención intensiva multifactorial, a largo plazo, dirigida a unos objetivos determinados e individualizados, disminuye en aproximadamente el 50 % el riesgo cardiovascular y los eventos microvasculares, sobre todo en aquellos pacientes con microalbuminuria, que ven incrementado su riesgo de complicaciones micro y macrovasculares. Estos hallazgos tienen implicaciones importantes en el tratamiento de la DM2.

Comentario final

En los pacientes con DM2, el control glucémico intensivo es importante, pero la intervención sobre la presión ar-

Figura 1. A) curva de Kaplan-Meier en ambas terapias; B) riesgo relativo de desarrollo o progresión de complicaciones microvasculares en ambas terapias



terial y los lípidos proporciona una mayor reducción de las complicaciones, sobre todo macrovasculares. La estrategia para tratar esta enfermedad en Atención Primaria debe ser la educación y la motivación continua de nuestros pacientes con DM y una intervención multifactorial, para disminuir su morbilidad cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control policy with metformin on complications in type 2 diabetes patients (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
3. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
4. 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;353:617-22.