

Control metabólico e inicio precoz del tratamiento en pacientes con DM2

Juan Carlos Obaya Rebollar

Médico de familia del Centro de Salud El Coto, Gijón

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica y progresiva que comienza mucho antes de su diagnóstico clínico, con alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina, inflamación crónica y glucotoxicidad. Estas disfunciones incrementan el riesgo cardiovascular incluso antes de alcanzar los niveles glucémicos diagnósticos. Tradicionalmente, el tratamiento se ha basado en un enfoque escalonado, lo que ha favorecido la inercia terapéutica y ha prolongado la exposición a la hiperglucemia, incrementando las complicaciones micro y macrovasculares. Sin embargo, se ha demostrado que una intervención precoz e intensiva desde el diagnóstico puede modificar el curso natural de la enfermedad, preservando la función de las células beta y reduciendo significativamente la morbimortalidad.

El tratamiento combinado desde el inicio —que incluye cambios en el estilo de vida y fármacos con beneficios cardiovasculares y renales como iSGLT-2 y arGLP-1— permite un mejor control glucémico y una reducción sustancial del riesgo de complicaciones. Además, este enfoque es coste-efectivo a largo plazo. Las guías clínicas actuales, como las de la ADA, recomiendan reevaluaciones frecuentes y un abordaje integral desde el diagnóstico. La evidencia respalda que la intervención temprana es clave para mejorar la evolución clínica de la DM2 y reducir su impacto sanitario y económico.

Palabras clave: tratamiento precoz, resistencia a la insulina, complicaciones vasculares, diabetes mellitus tipo 2.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad progresiva cuyos cambios fisiopatológicos se producen varios años antes de su detección. Un abordaje basado en el desarrollo fisiopatológico de la DM2 y sus complicaciones enfatiza la importancia de una intervención temprana e intensiva, no solo para prevenir la disfunción de las células, sino también para actuar sobre los posibles factores de riesgo cardiovascular asociados antes de alcanzar los umbrales glucémicos fijados actualmente para el diagnóstico de la DM2.

Actualmente se sabe que el deterioro progresivo de la función de las células beta y su claudicación es el elemento clave en el diagnóstico bioquímico. Sin embargo, otras importantes bases fisiopatológicas de la DM2, como la insulino-resistencia y el estado proinflamatorio, comienzan décadas antes y condicionan un incremento notable del riesgo cardiovascular (RCV) ya en el momento del diagnóstico¹.

El retraso en el diagnóstico y el tratamiento de la DM2 es frecuente y tiene también consecuencias deletéreas. Se ha estimado una demora de entre 6 y 13 años desde el inicio de complicaciones microangiopáticas hasta el diagnóstico de la DM2². En el caso de las complicaciones macrovasculares, este retraso puede ser notablemente mayor, apareciendo factores de RCV 25 años antes del diagnóstico definitivo³.

El manejo de la hiperglucemia en las personas con DM2 tradicionalmente se ha basado en el tratamiento escalonado⁴. El primer paso era la modificación del estilo de vida, fomentando el ejercicio físico y una alimentación equilibrada y adecuada, y, si no se alcanzaban los objetivos, se asociaba un primer fármaco oral al que, una vez alcanzadas sus dosis máximas toleradas, se asociaban otros progresivamente⁴. Este enfoque conservador, sin duda, contribuye a fomentar la inercia terapéutica prolongando los estados de hiperglucemia y, con ello, las complicaciones micro y macrovasculares.

En momentos como el actual, de superación de una visión puramente glucocéntrica en la DM2, debemos avanzar en la detección y el tratamiento precoz de personas con DM2 y, más específicamente, con un RCV elevado asociado a esta enfermedad. Todo ello permitiría reducir la morbimortalidad asociada, más allá del diagnóstico bioquímico de DM⁵.

El tratamiento individualizado, precoz, multifactorial e intensivo de la diabetes mellitus es clave para retrasar la aparición de complicaciones y, si estuvieran presentes, minimizar sus consecuencias.

Los estudios de intervención clásicos han demostrado la importancia del control glucémico para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares⁶. Solo recientemente nuevos fármacos antidiabéticos han podido demostrar beneficios en complicaciones macrovasculares⁷. Las complicaciones microvasculares, como la nefropatía, la retinopatía y la neuropatía, están fuertemente relacionadas con la hemoglobina A1C (HbA1c).

Sin embargo, las complicaciones macrovasculares pueden presentarse en pacientes con HbA1c inferior a 7 % e, incluso, en pacientes con glucemia basal alterada/intolerancia a la glucosa⁸.

La glucotoxicidad y la lipotoxicidad que preceden a la hiperglucemia prolongada y a la disfunción de las células beta son eventos fisiopatológicos tempranos y reversibles.

Esto sugiere que el tratamiento temprano podría modificar el curso de la hiperglucemia y prevenir o retrasar las complicaciones a largo plazo⁹.

Datos de diferentes estudios corroboran la importancia de un tratamiento temprano en la DM2, ya que:

- Hay una relación independiente y continua entre control glucémico (HbA1c) y cardiopatía isquémica, presente con HbA1c inferior a 6,5 %¹⁰.
- Cada 1 % de aumento de HbA1c se asocia con un aumento del 15-20 % de RCV¹¹.
- En sujetos sin diabetes hay una relación entre los niveles de HbA1c ($\geq 5,5$ -6 %) e insuficiencia cardiaca¹².
- Las alteraciones en la glucosa en ayunas se han asociado con una mayor mortalidad¹³ y un mayor RCV a largo plazo¹⁴.
- Se han demostrado elevaciones de los factores del riesgo metabólico 20 años o más antes del diagnóstico de DM2³.

El estudio UKPDS demostró que cada **1 % de reducción en HbA1c durante los primeros 10 años** disminuye un 18,8 % la mortalidad y un 19,7 % el riesgo de infarto a largo plazo¹⁵.

Este “efecto legado” persiste décadas, destacando la importancia del **control intensivo inicial**¹⁵.

Por tanto, la reducción temprana de la glucotoxicidad y la lipotoxicidad mediante tratamiento intensivo, para mejorar la resistencia a la insulina y otros factores de RCV es importante debido a dos aspectos:

- Evitará la apoptosis de células beta, preservando su capacidad secretora y retrasando o evitando el desarrollo de DM2.
- La mejora de la hiperinsulinemia previene la progresión de la aterosclerosis¹⁶.

Como resultado de estos estudios, las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica aconsejan poner en marcha varias intervenciones (MEV asociadas a tratamiento farmacológico) desde el inicio con el objetivo de actuar sobre diferentes dianas terapéuticas y minimizar los potenciales efectos adversos (EA) de los hipoglucemiantes al requerir menos dosis de cada uno de ellos para lograr los objetivos pactados.

La guía de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en su publicación anual de cuidados de la diabetes (*Diabetes Care*)¹⁷ aconseja en personas con DM2 un enfoque combinado desde el inicio con reevaluaciones frecuentes, cada tres meses, hasta conseguir los objetivos acordados y abordando el tratamiento integral de los distintos factores de RCV que habitualmente coexisten en las personas con DM2¹⁷.

En el momento del diagnóstico debemos valorar la presencia de enfermedad cardiovascular y evaluar los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia, tabaquismo, obesidad, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura).

En personas con DM2, un tratamiento combinado desde el inicio es más eficaz y seguro que uno secuencial^{18,19}

Estudios como EDICT¹⁸ y VERIFY¹⁹ han justificado beneficios de HbA1c en personas tratadas de manera intensiva desde el momento de diagnóstico de la DM2, pero el efecto de estas intervenciones sobre las enfermedades micro y macrovasculares no se ha analizado específicamente. Sin embargo, una reciente revisión²⁰ concluye que el tratamiento intensivo desde el inicio en DM2 de corta evolución sin enfermedad CV y con larga esperanza de vida (más de diez años), se relaciona con menor incidencia de MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*) y que este efecto es más relevante cuando la duración de la diabetes es mayor de diez años²⁰.

Las intervenciones tempranas más efectivas para prevenir complicaciones microvasculares en DM2 y prediabetes incluyen

estrategias multifactoriales que combinan enfoques farmacológicos y cambios en el estilo de vida.

Los resultados de grandes ensayos clínicos demuestran que cambios en la dieta y en la actividad física pueden reducir la incidencia de la DM2 en más del 50 % en individuos con alteración de la regulación de la glucosa. Sin embargo, todavía sigue siendo un desafío traducir estos hallazgos a la práctica clínica, probablemente debido a que estas intervenciones solo son eficaces a largo plazo si se garantiza una adecuada adherencia a dichos programas²¹.

El **primer año postdiagnóstico** es determinante: niveles de HbA1c $\geq 6,5$ % en este periodo aumentan irreversiblemente el riesgo microvascular, incluso con posterior control²².

La combinación de modificaciones en el estilo de vida e intervenciones farmacológicas tiene un papel sinérgico en la prevención de complicaciones micro y macrovasculares en personas con DM2. La evidencia actual demuestra los siguientes efectos clave:

- La terapia combinada logra reducciones de **0,5-1,2 % en HbA1c** mayores que las intervenciones aisladas²³.
- Programas estructurados que integran dieta mediterránea, ejercicio aeróbico y el empleo de fármacos como iSGLT-2 reducen un **38 %** el riesgo de complicaciones microvasculares y un **27 %** los eventos cardiovasculares^{24,25}.

Una intensificación precoz, o la terapia combinada de inicio, especialmente con fármacos con beneficio cardiovascular y renal que contribuyen a la pérdida de peso, como los iSGLT-2 y los arGLP-1, pueden contribuir a reducir la carga del mal control glucémico, que es clave para prevenir las complicaciones crónicas de la enfermedad.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) desempeñan un papel crucial como tratamiento precoz en personas con DM2 de reciente diagnóstico, especialmente aquellos con factores de riesgo cardiovascular o renal, debido a los beneficios que trascienden el control glucémico. La evidencia actual demuestra su beneficio en la protección orgánica, tanto desde el punto de vista cardiovascular²⁵ como de protección renal²⁶. Estos fármacos no solo mejoran el control glucémico, sino que también reducen el riesgo de insuficiencia cardíaca, la progresión de la enfermedad renal y los eventos cardiovasculares adversos graves²⁷.

Desde el punto de vista económico, si bien el coste inicial de la terapia combinada temprana puede ser mayor, los beneficios a largo plazo de retrasar la progresión de la enfermedad y reducir las complicaciones pueden generar ahorro en los costes. La intervención temprana también puede reducir la carga económica que la diabetes supone para los sistemas de salud²⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;355:i5953, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i5953>.
2. Porta M, Curletto G, Cipullo D, Rigault de la Longrais R, Trento M, Passera P, et al. Estimating the delay between onset and diagnosis of type 2 diabetes from the time course of retinopathy prevalence. *Diabetes Care*. 2014;37:1668-74, <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2101>.
3. Malmstrom H, Walldius G, Carlsson S, Grill V, Jungner I, Gudbjörnsdóttir S, et al. Elevations of metabolic risk factors 20 years or more before diagnosis of type 2 diabetes: Experience from the AMORIS study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1419-26, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13241>.
4. Del Prato S, Felton AM, Munro N, Nesto R, Zimmet P, Zinman B; Global Partnership for Effective Diabetes Management. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. *Int J Clin Pract*. 2005 Nov;59(11):1345-55. doi: 10.1111/j.1742-1241.2005.00674.x. PMID: 16236091.
5. Glauber H, Vollmer WM, Nichols GA. Simple model for predicting two-year risk of diabetes development in individuals with prediabetes. *Perm J*. 2018;22:17-50, <http://dx.doi.org/10.7812/TPP/17-050>.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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.
7. Roussel R, Steg PG, Mohammedi K, Marre M, Potier L. Prevention of cardiovascular disease through reduction of glycaemic exposure in type 2 diabetes: A perspective on glucosa lowering intervention. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:238-44, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13033>
8. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: The atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*. 2005;165:1910-6, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.16.1910>.
9. Stolar M. Glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2010;123:S3-11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.12.004>.
10. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010;362:800-11, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0908359>.
11. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW, et al. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: The atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*. 2005;165:1910-6, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.16.1910>.
12. Matshusita K, Blecker S, Pazin-Filho A, Bertoni A, Chang PP, Coresh J, et al. The association of hemoglobin a1c with incident heart failure among people without diabetes: The atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2010;59:2020-6, <http://dx.doi.org/10.2337/db10-0165>.
13. Seshai SR, Kaptoge S, Thompsom A, di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus fasting glucose and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364:829---41, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1008862>.
14. Bancks MP, Ning H, Allen NB, Bertoni AG, Carnethon MR, Correa A, et al. Long-term absolute risk for cardiovascular disease stratified by fasting glucose level. *Diabetes Care*. 2019;42:457-65, <http://dx.doi.org/10.2337/dc18-1773>.
15. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1577-89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470. Epub 2008 Sep 10. PMID: 18784090.
16. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:399, <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2009.55>.
17. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Supplement_1):S5-S10. doi: 10.2337/dc24-SREV. PMID: 38078579; PMCID: PMC10725800.
18. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, Maggs D, Adams J, Cersosimo E, DeFronzo RA. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Mar;17(3):268-75. doi: 10.1111/dom.12417. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25425451; PMCID: PMC5577982.
19. Matthews DR, Paldánus PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019 Oct 26;394(10208):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31542292.
20. Prattichizzo F, de Candia P, De Nigris V, Nicolucci A, Ceriello A. Legacy effect of intensive glucose control on major adverse cardiovascular outcome: Systematic review and meta-analyses of trials according to different scenarios. *Metabolism*. 2020 Sep;110:154308. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154308. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32628943.
21. Dunkley AJ, Bodicoat DH, Greaves CJ, Russell C, Yates T, Davies MJ, et al. Diabetes prevention in the real world: effectiveness of pragmatic lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes and of the impact of adherence to guideline recommendations: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2014;37:922-33, <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2195>.
22. Laiteerapong N, Sandra AH, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, Karter AJ; The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 1 March 2019; 42 (3): 416-426. <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>.

23. Zarora R, Immanuel J, Chivese T, MacMillan F, Simmons D. Effectiveness of Integrated Diabetes Care Interventions Involving Diabetes Specialists Working in Primary and Community Care Settings: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Integr Care*. 2022 May 12;22(2):11. doi: 10.5334/ijic.6025. PMID: 35634254.
24. Liu G, Li Y, Pan A, Hu Y, Chen S, Qian F, Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Giatsidis G, Sun Q. Adherence to a Healthy Lifestyle in Association With Microvascular Complications Among Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2023 Jan 3;6(1):e2252239. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.52239. PMID: 36701156; PMCID: PMC9880795.
25. Kant R, Munir KM, Kaur A, Verma V. Prevention of macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: Review of cardiovascular safety and efficacy of newer diabetes medications. *World J Diabetes*. 2019 Jun 15;10(6):324-332. doi: 10.4239/wjd.v10.i6.324. PMID: 31231455; PMCID: PMC6571484.
26. Pang S, Li X. Early use of SGLT-2 inhibitors reduces the progression of diabetic kidney disease: a retrospective cohort study. *Am J Transl Res*. 2024 Sep 15;16(9):4967-4978. doi: 10.62347/ARYA8831. PMID: 39398587; PMCID: PMC11470299.
27. Abu-Alfa AK, Atallah PJ, Azar ST, Dagher EC, Ehtay AS, El-AmmMA, HazkialHG, KassabRY, MedlejRC, MohamadMA; Lebanese Consortium for Early, Comprehensive Management of Type 2 Diabetes (LCECMD). Recommendations for Early and Comprehensive Management of Type 2 Diabetes and Its Related Cardio-Renal Complications. *Diabetes Ther*. 2023 Jan;14(1):11-28. doi: 10.1007/s13300-022-01340-x. Epub 2022 Dec 15. PMID: 36517708; PMCID: PMC9880119.
28. Kim JY, Kim NH. Initial Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2024 Feb;39(1):23-32. doi: 10.3803/EnM.2023.1816. Epub 2023 Nov 30. PMID: 38031401; PMCID: PMC10901659.