

Nuevos conceptos en la fisiopatología de la hipoglucemia. *Hot topics* en dislipemia, diabetes y enfermedad cardiovascular

José Javier Mediavilla Bravo

Médico de familia. Centro de Salud Burgos Rural Sur, Burgos. RedGDPS

Este año se celebró en Filadelfia (Pensilvania) la 72ª reunión de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) entre los días 8 y 12 de junio. En este pequeño comentario voy a enumerar alguna de las mesas que más me impactaron de este congreso.

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA HIPOGLUCEMIA EN DIABETES. CONSECUENCIAS Y PREVENCIÓN

El tamamiento estricto de la glucemia puede dar lugar a una mayor presencia de hipoglucemias. Dado que la hipoglucemia se ha considerado como un factor de riesgo para el aumento de la morbilidad y mortalidad de las personas con diabetes, su presencia sigue siendo un motivo de preocupación. En el congreso de la ADA 2012, tuvo lugar el jueves día 8 un simposio en el que se trató este tema y su correlación con la enfermedad cardiovascular.

La primera ponente en intervenir en este simposio fue la Dra. Gabriela Gruden, de la Universidad de Turín (Italia), que comentó el estudio Eurodiab IDDM Complications Study (*Diabetologia* 1994;37:278-85), en el que participaron 3.250 personas con diabetes tipo 1, en el que se encontró que un 32 % de las personas participantes había presentado algún episodio de hipoglucemia grave en el año anterior. De ellas, un 19 % tuvo de uno a dos episodios, y un 13 % más de tres episodios. Los pacientes con hipoglucemias se caracterizaban por ser los de mayor edad, mayor duración de la diabetes y mejor control metabólico.

Posteriormente mostró datos de un subestudio del Eurodiab IDDM Complications Study (*Diabetes Care* 2012;35:125-7) sobre la relación entre muerte súbita, hipoglucemia, alargamiento del espacio QTc y arritmia cardíaca, que sugería que la presencia de QTc podría no solo ser el ser el mecanismo que desarrolla las arritmias mortales, sino que se podría considerar como un factor de riesgo de padecerlas.

Por último, la ponente revisó los datos del estudio DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial), en el que no se pudo encontrar relación entre hipoglucemia y enfermedad cardiovascular, al igual que en el estudio Eurodiab Prospective Complications Study (*Diabetes Care* 2012;35:1598-604).

La Dra. Gruden concluyó su exposición diciendo que con los datos actuales en la mano, aunque la hipoglucemia grave en diabéticos tipo 1 se asocia con prolongación del espacio QTc, no se ha encontrado una relación de la hipoglucemia con la enfermedad cardiovascular.

A continuación, David J. Brill, de la Universidad de Cornell (Nueva York) e investigador del ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), revisó el papel de la hipoglucemia en la diabetes tipo 2 y expuso resultados de los diferentes subestudios del ACCORD. Así, presentó datos del estudio de Bonds et al. (*BMJ* 2010;340:b4909) y de Miller et al. (*BMJ* 2010;340:b5444), en los que se encontró que la hipoglucemia sintomática y grave se asociaba con mayor riesgo de muerte dentro de cada uno de los brazos del estudio. Sin embargo, entre los participantes que habían experimentado al menos un episodio de hipoglucemia, el riesgo relativo de muerte fue menor en los participantes que pertenecían al brazo intensivo que entre los del grupo estándar, por lo que la diferencia de mortalidad entre grupos no puede ser achacada a la presencia de hipoglucemias (tabla 1). Los pacientes con peor control glucémico tuvieron un riesgo superior de presentar hipoglucemias. Igualmente, destacó que los subgrupos de personas que presentaron un mayor riesgo de hipoglucemias en el estudio ACCORD fueron mujeres, de origen africano, bajo nivel de educación, de mayor edad, larga duración de la diabetes, en tratamiento con insulina y que presentaban neuropatía periférica o enfermedad renal.

A continuación expuso datos del ACCORD MIND (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes) (*Diabetes Care* 2012;35:787-93), en el que las personas con peor función cognitiva de inicio tienen incrementado el riesgo de hipoglucemia, e igualmente el empeoramiento de la función cognitiva en estas personas se asocia con mayor tasa de hipoglucemia.

Acabó su exposición recordando que los episodios de hipoglucemia pueden suceder en aquellas personas que tienen una elevación persistente de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) a pesar del tratamiento de la hiperglucemia y que las hipoglucemias no explican el aumento de la mortalidad en la rama de tratamiento intensivo del estudio ACCORD.

Tabla 1. Tasas brutas de mortalidad por año y cociente de riesgo dentro de los grupos de tratamiento según la aparición de episodios de hipoglucemia. Tomada de Bonds et al. BMJ 2010;340:b4909

	Tasa de mortalidad (n = 451 muertes)		Comparación del <i>hazard ratio</i> entre casos sin eventos previos frente a casos con al menos un evento, estratificado según el brazo de glucemia* (HR [IC 95 %])
	Sin eventos previos	Un evento previo como mínimo	
Eventos hipoglucémicos que necesitaron asistencia, médica o no médica (HA)			
Intensiva	1,2 % un año (201 muertes/16.315 años de vida de las personas)	2,8 % un año (53 muertes/564 años de vida de las personas)	Sin ajust: 1,79 (1,32 a 2,44) Ajust: 1,41 (1,03 a 1,93)
Convencional	1,0 % un año (176 muertes/17.297 años de vida de las personas)	3,7 % un año (21 muertes/564 años de vida de las personas)	Sin ajust: 2,93 (1,86 a 4,63) Ajust: 2,30 (1,46 a 3,65)
Eventos hipoglucémicos que necesitaron asistencia médica (HAM)			
Intensiva	1,3 % un año (220 muertes/17.031 años de vida de las personas)	2,8 % un año (34 muertes/1.208 años de vida de las personas)	Sin ajust: 1,72 (1,19 a 2,47) Ajust: 1,28 (0,88 a 1,85)
Convencional	1,0 % un año (180 muertes/17.516 años de vida de las personas)	4,9 % un año (17 muertes/345 años de vida de las personas)	Sin ajust: 3,88 (2,35 a 6,40) Ajust: 2,87 (1,73 a 4,76)

* Los *hazard ratios* se ajustan en función de las siguientes covariables basales: edad, sexo, tabaquismo, antecedentes de enfermedad cardiovascular, antecedentes de fallo cardíaco, neuropatía periférica, cociente de albumina/creatinina, frecuencia cardíaca, intervalo QT (de electrocardiología), agudeza visual, uso de estatinas, uso de sulfonilurea, intervención por glucemia, participación en un ensayo de lípidos frente a presión arterial, grupo de control intensivo de la presión arterial, y grupo de fibratos.

P = 0,076 para la interacción entre una historia de hipoglucemia que necesitó cualquier tipo de asistencia y una intervención por glucemia. P = 0,009 para la interacción entre una historia de hipoglucemia que necesitó asistencia médica y una intervención por glucemia.

El último ponente fue el Dr. Simon Heller, de la Universidad de Sheffield (Reino Unido), que revisó los vínculos fisiopatológicos entre hipoglucemia y mortalidad cardiovascular y señaló las diferencias entre el efecto de la hipoglucemia en los estudios de terapia intensiva frente a terapia convencional publicados en 2010 (ADVANCE [Action in diabetes and Vascular disease], ACCORD y VADT [Veterans Affairs Diabetes Trial]), por lo que concluyó que la hipoglucemia parece más un marcador que un agente casual en su asociación con la morbimortalidad cardiovascular.

Tras esto, presentó diversos trabajos que relacionaban la hipoglucemia con la muerte súbita y señaló causas de esta posible relación, como la generación de arritmias, la alteración de la coagulación y el aumento de los procesos inflamatorios.

Para finalizar, explicó que existen datos que sugieren que episodios de hipoglucemia recurrentes en pacientes con buen control metabólico conducirían a episodios de neuroglucopenia, mientras que en los pacientes mal controlados episodios aislados de hipoglucemia podrían dar lugar a eventos cardiovasculares.

Concluyó su exposición diciendo que, según distintos estudios, la hipoglucemia incrementa la morbilidad y quizás la mortalidad, aunque hoy se desconoce la naturaleza exacta de esta conexión.

HOT TOPICS EN DIABETES, DISLIPEMIA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las estatinas son eficaces en la reducción del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y del riesgo cardiovas-

cular, pero también pueden presentar riesgos potenciales relacionados con la diabetes. Cuatro expertos analizaron estos temas.

En primer lugar, intervino el Dr. Naveed Sattar, Profesor de Medicina Metabólica de la Universidad de Glasgow (Reino Unido), que habló sobre la relación entre estatinas y diabetes. El ponente señaló que existen fuertes evidencias que relacionan el tratamiento con estatinas con un aumento del riesgo de desarrollar diabetes de entre un 10 % y un 30 %, aunque matizó que este riesgo es modesto comparado con los beneficios obtenidos y que es dependiente de las dosis empleadas.

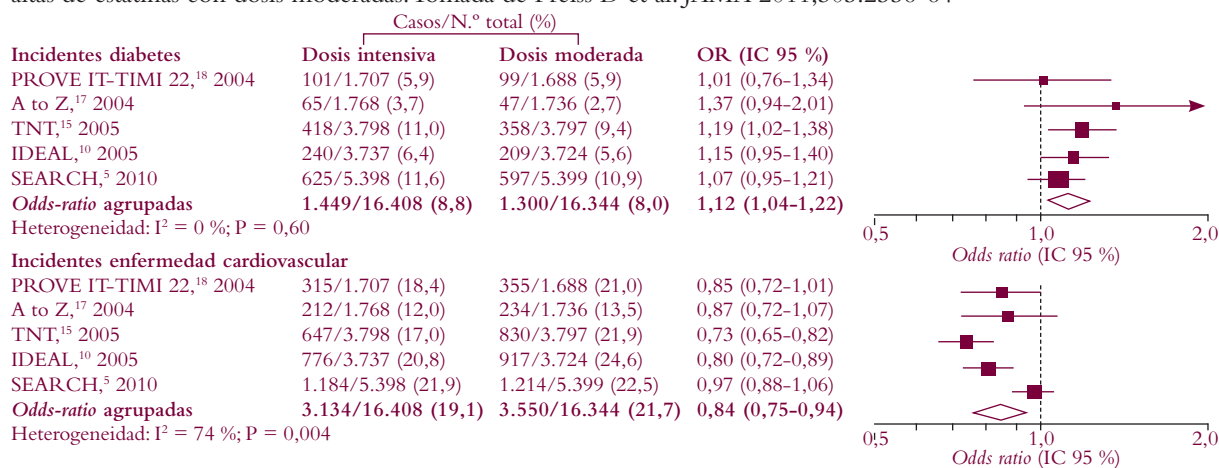
El Dr. Sattar presentó el estudio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) (*J Am Coll Cardiol* 2011), en el que se encontró que el tratamiento con atorvastatina 80 mg llevó a la aparición de 166 casos de diabetes en 1.905 personas que tomaron atorvastatina, frente a 115 de 1.898 en el grupo que fue aleatorizado a placebo (8,71 % frente a 6,06 %, *hazard ratio* [HR]: 1,37, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,08 a 1,75; P = 0,011).

Igualmente comentó datos del estudio de Preiss et al. (*JAMA* 2011;305:2556-64), en el que el riesgo de iniciar una diabetes se asoció con la toma de mayores dosis de estatinas (figura 1).

En este sentido, propuso emplear estatinas en personas con riesgo alto y en aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular, pero sugirió que deberíamos considerar inicialmente implementar cambios en el estilo de vida en las personas con riesgo alto de presentar diabetes y riesgo cardiovascular bajo.

Acabó su intervención diciendo que, aunque lógicamente las recomendaciones sobre el uso de estatinas no van a cambiar,

Figura 1. Nuevos casos de diabetes y aparición de eventos cardiovasculares en cinco ensayos clínicos que comparan dosis altas de estatinas con dosis moderadas. Tomada de Preiss D et al. JAMA 2011;305:2556-64



los nuevos datos sobre la incidencia de diabetes pueden hacer que los médicos soliciten pruebas para conocer la glucemia y la HbA_{1c} de las personas en tratamiento con estatinas, que adviertan a sus pacientes en tratamiento con estatinas sobre el riesgo de aparición de diabetes y que se utilice toda esta información como un incentivo adicional para promover los cambios en los estilos de vida.

En segundo lugar, intervino el Dr. Marshall B. Elam, de la Universidad de Tennessee Health Sciences Center (Memphis), con una presentación titulada «Los fibratos y niacina. La controversia continúa».

El Dr. Marshall indicó que ni el ACCORD ni el AIM-HIGH (Niacin Plus Statin to Prevent Vascular Events), en el que se utilizó niacina y simvastatina, lograron demostrar una reducción significativa en el conjunto de eventos cardiovasculares arterioscleróticos en los sujetos incluidos. Aunque añadió que en el estudio ACCORD de lípidos (*N Engl J Med* 2010;362:1563-74) se demostró que el riesgo cardiovascular puede ser reducido en un 31 % adicional en el subgrupo de diabéticos tipo 2 con dislipemia aterogénica, triglicéridos elevados y niveles bajos de c-HDL mediante la adición de fenofibrato a la simvastatina.

Anne C. Goldberg, de la Washington University School of Medicine, St. Louis, habló a continuación sobre «La evidencia para el tratamiento de los lípidos en pacientes con diabetes». Comenzó comentando que las personas con diabetes presentan un aumento en el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares tanto a corto como a largo plazo y que, además, después de haber presentado un evento también muestran un aumento del riesgo de volver a presentar nuevos eventos.

Tras esto, expuso la gran cantidad de datos clínicos existentes sobre la disminución del riesgo cardiovascular en las personas con diabetes tratadas con estatinas. Mencionó en este sentido los resultados del estudio CARDS [Collaborative

Atorvastatin Diabetes Study] y la rama de personas con diabetes del HPS (Heart Protection Study), ya que en ambos se mostró que había un beneficio en términos de disminución de la tasa de eventos en los pacientes tratados con estatinas. Después habló sobre algunos estudios y metaanálisis que han demostrado que el tratamiento con estatinas era beneficioso también en pacientes que ya habían sufrido un evento y otros estudios que encontraron que una mayor reducción en el c-LDL se relacionaba con una reducción de los eventos cardiovasculares.

Acabó diciendo que en la próxima publicación del ATP IV se recogerá la existencia de diversos estudios que resaltan la importancia del tratamiento agresivo hipolipemiente para reducir los eventos cardiovasculares en las personas con diabetes.

El último de los ponentes fue el Dr. Daniel J. Rader, Profesor de Medicina en la Universidad de Pensilvania (Filadelfia), que habló sobre el futuro de la terapia de la dislipidemia.

En primer lugar, resumió el estado actual de la cuestión y después habló de la realización de algunos ensayos importantes sobre terapias ya existentes que presentarán informes en el próximo año. Estos incluyen ensayos con ezetimiba y también un ensayo con niacina.

A continuación, habló sobre fármacos en desarrollo para reducir el c-LDL en personas que con el tratamiento estándar no pueden alcanzar los objetivos de colesterol, como son los Proproteína-Convertasa Subtilisina-Kexina tipo 9 inhibidores (PCSK9), que han conseguido reducciones incluso de un 81 % en sujetos en tratamiento con dosis de estatinas de bajas a moderadas. Igualmente comentó la existencia de fármacos que actuarían sobre la proteína de transferencia del éster de colesterol, que serían muy eficaces para aumentar el c-HDL. Terminó refiriéndose al tratamiento de los triglicéridos, donde habló sobre los nuevos ácidos grasos omega 3 que se están desarrollando con la finalidad de lograr una disminución de la hipertrigliceridemia.