

cular de la diabetes mellitus tipo 1, ya que ha asumido como tales a los individuos con diabetes de menos de 40 años que se tratan únicamente con insulina.

Pese a ello, es evidente que este trabajo refuerza considerablemente el concepto de que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que ya están en tratamiento hipoglucemiante, son individuos de riesgo alto, tienen un "equivalente coronario" y, por tanto, son subsidiarios de emplear medidas "agresivas" para el tratamiento. El enfoque multifactorial recientemente publicado en el estudio STENO-2 indica claramente el beneficio cardiovascular derivado del tratamiento sobre la presión arterial, la hiperglucemia y la dislipemia de estos pacientes<sup>5</sup>. Finalmente, no cabe duda de que las figuras 1 y 2 estarán presentes en todas las presentaciones que versen sobre el riesgo vascular de la diabetes mellitus tipo 2, reemplazando a otras muy referenciadas, como las de Haffner et al.

**Pedro Valdivielso**

#### Bibliografía

1. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486-97. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf>
2. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. Atherosclerosis. 2007;194:1-45.
3. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. 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;339:229-34.
4. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. BMJ. 2002;324:939-42.
5. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:580-91.

## Efectos del descenso intensivo de la glucosa en la diabetes mellitus tipo 2

*Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*

**The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group.**

*N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.

**Fundamentos.** Los estudios epidemiológicos han mostrado una relación entre los valores de hemoglobina glucosilada y los episodios cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Hemos investiga-

do si la reducción de la glucemia hasta valores de normalidad (tratamiento intensivo) pudiera reducir los episodios cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tienen enfermedad vascular establecida u otros factores de riesgo.

**Métodos.** Se aleatorizó a 10.251 pacientes (media de edad 62,2 años), con unos valores medios de hemoglobina glucosilada del 8,1%, a recibir tratamiento intensivo (objetivo para hemoglobina glucosilada < 6%) o convencional (objetivo para hemoglobina glucosilada 7,0-7,9%). Entre los pacientes, el 38% eran mujeres y el 35% había tenido un episodio vascular previo. El desenlace primario del estudio fue un combinado de infarto agudo de miocardio e ictus no mortales más muerte de causa vascular. El hallazgo de una mortalidad mayor en el grupo de tratamiento intensivo llevó a suspender este brazo de tratamiento cuando se había alcanzado sólo un seguimiento medio de 3,5 años.

**Resultados.** Al año de seguimiento, se alcanzaron unos valores estables de hemoglobina glucosilada del 6,4 y el 7,5% en los grupos intensivo y convencional, respectivamente. En el seguimiento, el desenlace primario ocurrió en 352 pacientes del grupo intensivo y en 371 del grupo convencional (riesgo = 0,90; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,78-1,04; p = 0,16). En el mismo período, 257 pacientes del grupo de tratamiento intensivo fallecieron, cuando sólo lo hicieron 203 del grupo convencional (riesgo = 1,22; IC del 95%, 1,01-1,46; p = 0,04). Los episodios de hipoglucemia que precisaron de intervención médica y el aumento de peso superior a 10 kg fueron más frecuentes en los pacientes asignados al grupo de tratamiento intensivo (p < 0,001).

**Conclusiones.** Comparado con el tratamiento convencional, el uso de tratamiento intensivo encaminado a normalizar los valores de hemoglobina glucosilada, incrementó la mortalidad y no redujo de forma significativa los episodios mayores vasculares, durante los 3,5 años de seguimiento. En su conjunto, estos resultados desenmascaran un riesgo desconocido del tratamiento intensivo encaminado a reducir los valores de glucemia en pacientes de riesgo alto con diabetes mellitus tipo 2.

#### COMENTARIO

*Es bien conocido la relación entre la magnitud de la hiperglucemia, medida a través del porcentaje de hemoglobina glucosilada, y la presencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares en los individuos con diabetes mellitus tipo 2. Igualmente, del estudio UKPDS se conoce que una reducción del 1% en la hemoglobina glucosilada va acompañada de*

una reducción del 21% en las muertes por diabetes mellitus, del 14% de los casos de infarto agudo de miocardio (IAM), del 37% en las complicaciones microvasculares y de un 43% de los casos de arteriopatía periférica<sup>1</sup>. Las recomendaciones actuales de varias sociedades científicas aconsejan, como objetivo terapéutico, una hemoglobina glucosilada < 7%, a partir de un tratamiento escalonado en el que la metformina, más cambios del estilo de vida, está en el primer escalón, y en el segundo, la insulina, las glitazonas o las sulfonilureas<sup>2</sup>.

El objetivo de este estudio era conocer si la reducción de hemoglobina glucosilada hasta valores dentro del rango de normalidad, es decir, por debajo del 6%, mostraba resultados mejores de enfermedad vascular mortal y no mortal que el tratamiento convencional, con una hemoglobina glucosilada objetivo entre el 7 y el 7,9%. Como se indica en el resumen, el estudio se suspendió a los 3,5 años por un exceso de muertes en el grupo de tratamiento intensivo, mientras que la reducción en el desenlace principal no alcanzó la significación estadística. Pese a lo llamativo del resultado del estudio, las implicaciones prácticas de éste son limitadas. El motivo es simple: no se testó una estrategia terapéutica común para alcanzar la hemoglobina glucosilada < 6%, por lo que no es posible conocer si el aumento de la mortalidad se debió a los propios valores de hemoglobina glucosilada alcanzados (cosa poco probable, ya que no llegaron tan siquiera a los valores de normalidad), como a los procedimientos empleados para la consecución de los objetivos. En este sentido, es importante destacar que el grupo de tratamiento intensivo recibió más fármacos que el grupo convencional y más combinaciones de fármacos (el 70% recibió 3 o más hipoglucemiantes orales en comparación con sólo el 34%) y de insulina (el 77 frente al 55%). Aunque en el grupo intensivo fueron más frecuentes los episodios de hipoglucemia, las muertes asociadas con este episodio fueron únicamente 2, una en cada grupo. El estudio no se diseñó ni tiene potencia para analizar los diversos componentes del desenlace secundario, que es la mortalidad global, lo que es una limitación importante. No obstante, es de destacar que el aumento de mortalidad en el grupo intensivo se debió a una elevación de las muertes de origen vascular, aunque, de forma paradójica, los casos de IAM e ictus no mortales se redujeron en este grupo.

¿Qué lectura podemos hacer los clínicos? En primer lugar, se deben mantener los objetivos de hemoglobina glucosilada < 7%, sin que hayan evidencias que permitan suponer un número menor de episodios cardiovasculares con hemoglobinas glucosiladas más cercanas a las consideradas fisiológicas. En segundo lugar, debe

reconocerse que la capacidad de reducir la enfermedad cardiovascular es limitada si sólo se hace a través del control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2, como se comentó en el primer párrafo. Por último, cabe recordar que la prevención cardiovascular descansa especialmente en un adecuado control de los 2 factores de riesgo que acompañan a la práctica totalidad de los pacientes diabéticos, a saber, la hipertensión arterial<sup>3</sup> y la dislipemia<sup>4</sup>. Es evidente que la prevención de la enfermedad vascular, principal causa de muerte entre los individuos con diabetes mellitus tipo 2, requiere de una aproximación multifactorial<sup>5</sup>.

**Pedro Valdivielso**

#### Bibliografía

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Mattherws DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1963-72.
3. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000;355:253-9.
4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
5. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.

### **Simvastatina con y sin ezetimiba en la hipercolesterolemia familiar**

*Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia*

**Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD y De Groot E; ENHANCE Investigators**  
*N Engl J Med*. 2008;358:1431-43.

**Fundamento.** La ezetimiba, un fármaco inhibidor de la absorción del colesterol, reduce los valores del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) cuando se añade a un tratamiento con estati-