



AVANCES EN MEDICINA

Control glucémico y mortalidad en el diabético tipo 1



Blood glucose control and mortality in type 1 diabetes

M. Seguí Díaz

Medicina de Familia y Comunitaria, UBS Es Castell, Menorca, Baleares, España

Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjörnsdóttir S, Pivodic A, Wedel H, Dahlqvist S, Clements M, Rosengren A. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371:1972-1982.

Resumen

Fundamento: El exceso de riesgo de muerte por cualquier causa (MCC) o de causa cardiovascular (MCV) según los niveles de control glucémico es desconocido entre los pacientes con diabetes tipo 1 (DM1). Por ello se realizó un estudio observacional de base poblacional con la que determinar el exceso de riesgo de muerte según los niveles de control glucémico en la población de Suecia en pacientes con DM1.

Métodos: Se incluyeron en el estudio los pacientes con DM1 registrados en el Swedish National Diabetes Register después del 1 de enero del 1998. Por cada paciente se eligieron 5 controles aleatorizados de la población general apareados según edad, sexo y lugar de residencia. Los pacientes y controles fueron seguidos hasta el 31 de diciembre del 2011 a través del registro de mortalidad por causas específicas de Suecia. Se evaluaron a 33.915 pacientes con DM1 y a 162.249 controles. La MCC y la MCV se evaluaron según las categorías de la HbA1c media que se compararon con la MCC y la MCV de los controles.

Resultados: Según los grupos, la edad media fue de 35,8 años en el grupo de DM1 y de 35,7 años en los controles, y el 45,1% de cada uno de los grupos fueron mujeres. El seguimiento medio de los grupos fue de 8 y 8,3 años, res-

pectivamente. Globalmente, 2.701 de los 33.915 pacientes con DM1 (8%) murieron, frente a 4.835 de los 169.249 controles (2,9%), el *hazard ratio* (HR) ajustado fue de 3,52 (IC 95%: 3,06-4,04). Las tasas de MCV fueron del 2,7% para el grupo de DM1 y del 0,9% en los controles, HR: 4,60 (IC 95%: 3,47-6,10). Según un análisis multivariante los HR para MCC según los niveles de HbA1c de los pacientes con DM1 frente a los controles fue de 2,36 (IC 95%: 1,97-2,83) en HbA1c 6,9% o menor; un HR de 2,38 (IC 95%: 2,02-2,80) entre 7,0-7,8%; un HR de 3,11 (IC 95%: 2,66-3,62) entre 7,9-8,7%; un HR de 3,65 (IC 95%: 3,11-4,30) entre 8,8-9,6%; y de 8,51 (IC 95%: 7,24-10,01) en niveles de 9,7% o superiores. Según MCV, los HR fueron de 2,92 (IC 95%: 2,07-4,13), 3,39 (IC 95%: 2,49-4,61), 4,44 (IC 95%: 3,32-5,96), 5,35 (IC 95%: 3,94-7,26), y de 10,46 (IC 95%: 7,62-14,37), respectivamente.

Conclusión: El estudio concluye que según un estudio observacional en función de un registro poblacional de pacientes con DM1, los pacientes con DM1 aún teniendo niveles de HbA1c iguales o inferiores a 6,9% el riesgo de MCC y MCV es 2 veces más alto que el riesgo de MCC y MCV de los controles no diabéticos. Sin embargo, cuanto peor es el control mayor es el riesgo de MCC y MCV.

Comentario

Es conocido que la morbilidad y mortalidad de la DM1 frente la diabetes tipo 2 (DM2) no es idéntica, pues son de facto 2 enfermedades distintas con un trasfondo común: la hiperglucemia. En la DM1, el riesgo de complicaciones macro y microvasculares relacionadas con la enfermedad empiezan, *a priori*, en el momento cero del diagnóstico de la enfermedad, no como la DM2, que ya lleva un recorrido asintomático cuando es diagnosticada. De ahí que sea interesante conocer si la evolución temporal de las complicaciones de los pacientes con DM1 llega a aproximarse a la de los

Correo electrónico: mseguid5@gmail.com (M. Seguí Díaz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2015.01.006>

1138-3593/© 2015 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

DM2. Por otro lado, sabemos que la esperanza de vida del paciente con DM1 está disminuida si la comparamos a la de la población sin esta enfermedad. El exceso de mortalidad se atribuyen tanto a complicaciones agudas (aceto-acidosis, hipoglucemias...), como crónicas del tipo de enfermedades renales o cardiovasculares. El clásico Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), que recientemente ha cumplido 30 años en su seguimiento como el estudio DCCT/EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)^{1,2}, demostró a los 6,5 años de la conclusión y durante 20 años de seguimiento, que la HbA1c es el principal parámetro relacionado con las complicaciones en el paciente con DM1. Así, la terapia intensiva en el DM1 redujo las complicaciones microvasculares, como la retinopatía diabética en un 76%, la nefropatía diabética en un 50% y la neuropatía en un 60%, al tiempo que tras su finalización y seguimientos posterior influyó en los objetivos cardiovasculares, fueran tanto la arteriosclerosis subclínica (menor grosor intima-media carotídea, menor calcificación coronaria...) como en los eventos cardiovasculares (ECV) (infarto de miocardio, ictus, mortalidad cardiovascular), lo que asignó al control intensivo en pacientes recién diagnosticados de DM1 un fenómeno de «memoria metabólica». De ahí que las Guías de Práctica Clínica (GPC) en los DM1 proponga que el nivel de HbA1c recomendable en general en pacientes recién diagnosticados debería ser inferior al 7,0% (53 mmol/mol). Si bien es cierto que apuntan que solo el 13-15% de los pacientes con DM1 llegan a estos objetivos, al tiempo que más del 20% tienen un pobre control metabólico (HbA1c superior a 8,8%, o ≥ 73 mmol/mol). Sin embargo, se sabe de la influencia de la glucemia en el riesgo cardiovascular (RCV), sean pacientes con DM o no, pero también se sabe que esta influencia en los DM2 es muy pequeña³. Aún así, el solo hecho de tener la condición de DM afecta a la esperanza de vida, que en el caso de los DM2 se encuentra reducida entre 5-15 años. El clásico Multiple Risk Factor Intervention Trial mostró que la simple condición de ser DM2 se asociaba a una tasa de riesgo (*odds ratio* [OR])³ entre 2-4 veces superior de MCV en comparación con individuos no diabéticos, algo que fue confirmado por largas series de pacientes (estudios observacionales), como el European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC Norfolk) study o el Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study³. Según estas series, en DM2 el incremento del RCV fue de un 18% por cada incremento y una unidad de HbA1c. Pero, al modo del DCCT en el paciente con DM1, el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁴ en el paciente con DM2, el control intensivo también mostró mejoras en las complicaciones micro y macrovasculares por cada 1% de descenso de la HbA1c, unos beneficios que se prolongaron en el tiempo una vez concluido el estudio (así, también existió memoria metabólica). Sin embargo, es conocido que en estudios sobre el control intensivo en pacientes evolucionados (8-11,5 años) como el del Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)⁵, el Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE), o el the Veterans Affairs Diabetes

Trial (VADT)⁶, no hubieron diferencias a nivel cardiovascular entre las ramas intensivas y convencional, achacándose esto a las mayores hipoglucemias en el brazo intensivo. Con todo, se señaló que con la utilización de la monitorización continua de glucosa (MCG) se ha visto que las hipoglucemias en general, influyen escasamente en el valor final de la HbA1c del paciente con DM2, por lo que la disminución de la HbA1c no siempre estaría realmente relacionada con el exceso de mortalidad del ACCORD (tuvo que ser parado precozmente) si no que en estos pacientes serían otras las causas relacionadas con el estado físico basal del paciente con DM2 que más influirían en esta situación (insuficiencia cardíaca, proteinuria, neuropatía, nefropatía...); de tal modo que estas condiciones aumentarían el riesgo generado por la hipoglucemia. Con respecto a nuestro estudio, hay que decir que se trata de un estudio observacional, en personas jóvenes (edad media inferior a 40 años) y con un seguimiento inferior a los 10 años por lo que los datos de MCC y de MCV, aun siendo congruentes con lo publicado por el DCCT hay que tomarlos con cautela. En este aspecto señalan que en DM1 incluso con un buen control metabólico el riesgo de MCV es el doble que controles semejantes en edad y sexo sin DM1, dando a entender que existirían aspectos inexplicables inherentes a la misma enfermedad, dado que en estos pacientes, al contrario de los DM2, no suelen coexistir otros factores de riesgo cardiovascular del tipo hipertensión, dislipemia, obesidad... Pero, además, señalan que cuanto mayor es la HbA1c mayor es la MCV y MCC, de tal modo que con HbA1c entre 8-9% su MCC se triplicaría con respecto a individuos controles sin DM, y si la HbA1c fuera superior a 10% llegaría hasta 8 veces la MCV. O sea, que este estudio sugiere que cuanto menor es la HbA1c menor la MCC y la MCV, pero aún manteniendo un buen control no sería suficiente para igualar el riesgo a las personas sin DM1.

Bibliografía

1. Gubitosi-Klug RA. DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Summary and future directions. *Diabetes Care*. 2014;37:44-9.
2. Lachin JM, Orchard TJ, Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. Update on cardiovascular outcomes at 30 years of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37:39-43.
3. Pistrosch F, Natali A, Hanefeld M. Is hyperglycemia a cardiovascular risk factor? *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S128-31.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
5. The ACCORD Study Group Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364:818-28.
6. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hiraoka Y, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371:1392-406.