



Control metabólico o reducción del riesgo vascular con los tratamientos actuales: ¿qué es prioritario?

Margarita Alonso Fernández

Centro de Salud La Ería, Oviedo, España
Universidad de Oviedo, Asturias, España

PALABRAS CLAVE

Seguridad cardiovascular;
Control glucémico;
Diabetes mellitus;
Riesgo cardiovascular

Resumen

En el paciente con diabetes tipo 2, el control estricto de la glucemia previene o retrasa la aparición de complicaciones microvasculares. Por el contrario, sigue siendo debatido el efecto sobre las complicaciones macrovasculares y cuál es el papel del control glucémico precoz sobre la enfermedad cardiovascular subsiguiente. Aunque grandes ensayos clínicos aleatorizados no han mostrado un efecto claramente beneficioso del control intensivo a corto plazo, estudios posteriores de seguimiento de los participantes en estos ensayos sugieren un efecto cardiovascular favorable a largo plazo.

Desde hace unos años, a raíz de las dudas sobre el aumento del riesgo de infarto de miocardio provocado por la rosiglitazona, las agencias reguladoras solicitan que, previa aprobación de una nueva molécula para el tratamiento de la hiperglucemia, el patrocinador demuestre que es segura desde el punto de vista cardiovascular.

Los ensayos de seguridad cardiovascular publicados hasta el momento han evidenciado que los nuevos fármacos no incrementan el riesgo e, incluso, que algunas moléculas pueden proporcionar cierta protección cardiovascular.

Ante estos hallazgos, ¿qué es prioritario al elegir el tratamiento hipoglucemiante: el control metabólico o la reducción del riesgo cardiovascular?

La palabra individualización ofrece la respuesta. No se puede situar el foco terapéutico únicamente en la seguridad cardiovascular dejando al margen las complicaciones microvasculares, causa de elevada morbilidad.

Las personas con diabetes poco evolucionada y larga expectativa de vida se beneficiarán de un control metabólico estricto. Los pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular establecida o elevado riesgo serán candidatos a un tratamiento que incluya fármacos que han demostrado un beneficio en este perfil de pacientes.

© 2018 SEMERGEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cardiovascular safety;
Glycemic control;
Diabetes mellitus;
Cardiovascular risk

Metabolic control or reduction of vascular risk with current treatments. What is the priority?

Abstract

In patients with type 2 diabetes, tight glycemic control prevents or delays the development of microvascular complications. In contrast, there is continued debate on the effect of macrovascular complications and the role of early glycaemic control on the ensuing cardiovascular disease. Although large randomised clinical trials have not shown a clearly

Correo electrónico: marfer1007@gmail.com

beneficial effect of intensive control in the short term, subsequent follow-up studies of participants in these trials suggest a favourable cardiovascular effect in the long term. Due to doubts about the increased risk of myocardial infarction with rosiglitazone, for the last few years regulatory agencies have required sponsors to demonstrate the cardiovascular safety of new drugs before they can be approved for the treatment of hyperglycaemia.

The cardiovascular safety trials published to date have shown that the new drugs do not increase cardiovascular risk and that some molecules may even provide some cardiovascular protection.

These findings raise the following question: what is the priority when selecting lipid-lowering drugs - metabolic control or reduced cardiovascular risk?

The answer lies in the word individualisation. Treatment cannot focus solely on cardiovascular safety, without considering microvascular complications, which cause high morbidity and mortality.

Patients with recent onset diabetes and long life expectancy will benefit from tight metabolic control. Patients with diabetes and established cardiovascular disease or at high risk are candidates for treatment that includes drugs with a demonstrated benefit in this patient group.

© 2018 SEMERGEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad multifactorial y compleja que afecta a diversos órganos. En su patogenia están implicadas diferentes vías^{1,2} que, en su mayoría, contribuyen a la disfunción de la célula β -pancreática sin que exista ningún fármaco antidiabético que actúe sobre todas ellas ni modifique la historia natural de la enfermedad.

La importancia de esta patología radica, por una parte, en el alto riesgo cardiovascular (RCV) que confiere y, por otra, en las complicaciones microangiopáticas, que ocasionan una elevada morbimortalidad y afectan muy negativamente a la calidad de vida del paciente^{3,4}.

El control glucémico intensivo ha demostrado reducir las complicaciones microvasculares^{5,7}, mientras que el efecto que ejerce sobre la reducción del RCV es moderado y no parece disminuir la mortalidad⁸⁻¹¹.

En los últimos años se han publicado varios estudios¹²⁻¹⁴ que han evidenciado cómo algunos fármacos para el tratamiento de la DM2 producen efectos cardiovasculares favorables más allá de la acción hipoglucemiante. Ante estos resultados cabe preguntarse si al seleccionar el fármaco más apropiado para tratar la hiperglucemia es más prioritario el control metabólico o la reducción del riesgo vascular. Incluso algunos autores han polemizado sobre los pros y contras de que estos nuevos fármacos, que actúan sobre varios mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y presentan un perfil cardiovascular más favorable que la metformina, puedan desplazar a esta de la primera línea de tratamiento^{15,16}.

Control metabólico y prevención de complicaciones

Los pacientes con DM2 tienen un riesgo incrementado de experimentar enfermedad cardiovascular (ECV), tanto por la hiperglucemia como por otros factores de riesgo asociados, siendo la causa principal de mortalidad en esta población¹⁷.

Recientemente se han publicado los resultados de 3 ensayos clínicos (EMPA-REG OUTCOME¹², CANVAS¹³ y LEADER¹⁴) diseñados para valorar la seguridad cardiovascular de empagliflozina, canagliflozina y liraglutida, respectivamente, que han puesto de manifiesto una reducción significativa de la variable combinada muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal en los pacientes tratados con estas moléculas; en el caso de empagliflozina y liraglutida también se redujo la mortalidad cardiovascular.

La diferencia en las cifras de glucemia entre los grupos de cada ensayo fue mínima, no pudiendo atribuirse los resultados al efecto hipoglucemiante. Además, los beneficios cardiovasculares del buen control glucémico, aunque modestos, no se manifiestan hasta pasados varios años, como se verá más adelante.

Por otra parte, la diabetes ocasiona múltiples complicaciones específicas que condicionan la calidad de vida: retinopatía, enfermedad renal, neuropatía autonómica, úlceras y amputaciones relacionadas con la neuropatía periférica.

La retinopatía diabética es la primera causa de ceguera en el mundo occidental; además la diabetes también se asocia con el desarrollo de edema macular, neuropatía óptica, glaucoma y cataratas¹⁸.

La enfermedad renal diabética, considerada un factor de riesgo para ECV, aún hoy es la principal causa de enfermedad renal terminal³, mientras que la neuropatía diabética es el factor etiopatogénico más importante del pie diabético que, a su vez, constituye la causa más frecuente de amputación no traumática de extremidades inferiores⁴.

Todas estas complicaciones, que incluso pueden manifestarse antes que la diabetes¹⁹, están directamente relacionadas con la magnitud y duración de la hiperglucemia: existe una correlación continua entre control glucémico y complicaciones microangiopáticas sin que se haya encontrado un umbral de hemoglobina glucosilada (HbA1c) por encima del cual no se produzcan beneficios al reducir su valor²⁰⁻²³. Diversas revisiones sistemáticas que han comparado el control glucémico intensivo frente al convencional, han demostrado una reducción estadísticamente significativa del riesgo de complicaciones microvasculares con el control más estricto⁵⁻⁷.

Por otra parte, la diabetes acentúa la gravedad de todas las fases de aterosclerosis²⁴, lo que confiere a quien la padece un elevado riesgo de ECV y mortalidad, así como una reducción de varios años en la expectativa de vida, dependiendo del momento del diagnóstico¹⁷.

Tanto las fluctuaciones de glucemia como la hiperglucemia mantenida originan una glucación de las proteínas mitocondriales, desencadenando una respuesta inflamatoria que aumenta la sobrecarga del retículo sarcoplasmático y la producción de anión superóxido. Estas alteraciones son mecanismos conocidos en la patogenia de la disfunción endotelial, paso inicial del proceso de aterogénesis que conducirá a una ECV en fases más avanzadas de la vida²⁵.

Si se retrasa la exposición a la hiperglucemia de forma temprana se pueden retrasar las complicaciones vasculares de la diabetes, pero llega un momento, tras años de exposición a valores elevados de glucemia, que el control metabólico per se ya no impide que las proteínas mitocondriales glucosadas sigan produciendo superóxido²⁶. Por lo tanto, el beneficio del control glucémico intensivo solo ocurriría si se inicia precozmente.

Contrariamente a lo que ocurre en las complicaciones microangiopáticas, los resultados de los ensayos clínicos que han abordado la eficacia del control intensivo para reducir complicaciones cardiovasculares son contradictorios. Mientras que en sujetos con diabetes de pocos años de evolución, el control más estricto ha logrado un beneficio cardiovascular a largo plazo, cuando la diabetes es de larga evolución o el daño cardiovascular está establecido, no se ha podido demostrar un efecto beneficioso de la terapia intensiva.

En el estudio UKPDS²¹ se evidenció una reducción del riesgo de infarto de miocardio en pacientes con DM2 de reciente diagnóstico, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Posteriormente, tras 10 años más de seguimiento, los individuos originalmente aleatorizados al tratamiento intensivo presentaron una incidencia significativamente inferior de infarto de miocardio (reducción del riesgo relativo [RRR]: 15%; $p = 0,0014$) y de mortalidad por todas las causas (RRR: 13%; $p = 0,007$)²⁰.

Años más tarde, a lo largo de la década de 2000, se plantearon 3 estudios de intervención (ACCORD, ADVANCE y VADT)²⁷⁻²⁹, con el fin de determinar si el control glucémico intensivo reducía las complicaciones cardiovasculares en personas con DM2.

En el estudio ACCORD²⁷, la estrategia fue muy agresiva, con un objetivo para el grupo de control intensivo de una HbA1c < 6% (42 mmol/mol). No hubo diferencias en los desenlaces primarios (infarto de miocardio, ictus o mortalidad por ECV), pero la mortalidad por todas las causas fue mayor en el brazo de terapia intensiva, por lo que se tuvo que suspender prematuramente el estudio. Aún están por explicar las causas del exceso de mortalidad, que inicialmente se han atribuido al mayor número de hipoglucemias en el grupo de control intensivo.

En el estudio ADVANCE²⁸, el control glucémico intensivo, HbA1c < 6,5 (48 mmol/ml), no confirió mayor protección frente a complicaciones macrovasculares que la terapia estándar. La tasa de hipoglucemias también fue más elevada en el grupo de control intensivo.

Tampoco en el estudio VADT²⁹ hubo beneficio cardiovascular significativo con el control intensivo frente al control

estándar: ni reducción de la tasa de episodios cardiovasculares mayores ni la mortalidad cardiovascular. Pero tras un seguimiento posterior de 10 años, se observó que en los individuos inicialmente aleatorizados al grupo de control estricto se redujo de forma significativa el riesgo de sufrir un episodio cardiovascular mayor, concretamente en un 17%. También disminuyó la mortalidad un 12% con la terapia intensiva, pero, en este caso, sin significación estadística³⁰.

Aunque en ninguno de estos estudios se demostró mejoría de las complicaciones macrovasculares, un metaanálisis de los 3 ensayos³¹ revela que, por cada punto porcentual de reducción en la HbA1c, disminuye un 15% el riesgo relativo de infarto de miocardio no letal, sin beneficio alguno sobre ictus ni sobre mortalidad total. La ausencia de efecto del control glucémico sobre la mortalidad es achacable, en buena parte, a los resultados negativos del estudio ACCORD.

La comparación de estos trabajos con el UKPDS se ve obstaculizada por la inclusión de poblaciones con características diferentes, los pacientes incluidos tenían ECV establecida o un RCV muy alto y, además, la diabetes era más evolucionada (8-11 años) que en el UKPDS. De hecho, los análisis de subgrupos de estos ensayos apuntan a que es posible que los sujetos con menor duración de la diabetes o sin ECV se hayan beneficiado significativamente del control glucémico más intensivo³².

Otro estudio destacado en relación con el control metabólico y el riesgo de ECV fue el PROactive³³, en el que se evaluó el efecto de la pioglitazona sobre episodios cardiovasculares y mortalidad en pacientes con DM2 y alto RCV, y se evidenció una reducción significativa de episodios con una diferencia de HbA1c de aproximadamente 0,5% entre ambos grupos. Sin embargo, la pioglitazona mejoró otros factores de riesgo además de la glucemia; un análisis a posteriori sugiere que el cHDL (colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad) podría haber sido un mediador de los efectos cardiovasculares más potente que la HbA1c³⁴.

Riesgo cardiovascular: intervención multifactorial

Es conocido que el RCV en las personas con diabetes se ve agravado por la alta prevalencia de otros factores de RCV (FRCV)³⁵. El grupo de trabajo para el estudio UKPDS investigó el impacto de los diferentes factores sobre el riesgo coronario (UKPDS 23)³⁶ y objetivó que el cLDL (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad) era el predictor más decisivo, ya que un incremento de 39 mg/dl aumentaba un 57% el riesgo coronario, el consumo de tabaco un 41%, una elevación de 10 mmHg en la presión arterial sistólica lo incrementa un 15% y el aumento de un punto porcentual en la HbA1c un 11%.

En consonancia con estos hallazgos, la evidencia científica apoya el abordaje intensivo y simultáneo de todos los FRCV para disminuir las complicaciones microangiopáticas y macroangiopáticas. En el STENO-2³⁷, en pacientes con DM2 y microalbuminuria sometidos a un tratamiento estricto para todos los FRCV, se consiguió reducir el riesgo absoluto de episodios cardiovasculares en un 20%, aunque no se pudo determinar la contribución relativa de cada factor. Tras aplicar el modelo de cálculo de riesgo del estudio UKPDS, se objetivó que el efecto hipolipemiente era responsable de

más del 70% de la reducción del riesgo de episodios cardiovasculares observada³⁸.

El esquema del tratamiento multifactorial del STENO-2 se reprodujo en una población más numerosa, donde también se puso de manifiesto que el control intensivo de glucemia, presión arterial y lípidos redujo el riesgo de ECV³⁹.

Seguridad cardiovascular y fármacos hipoglucemiantes

En la última década, a raíz de la publicación de un polémico metaanálisis que indicaba que el tratamiento con rosiglitazona aumentaba el riesgo de infarto de miocardio⁴⁰, uno de los aspectos que mayor relevancia ha tomado es conocer si el tratamiento antidiabético afecta a la tasa de episodios cardiovasculares.

Por esta razón, desde entonces, diversas agencias reguladoras, entre ellas la Food and Drug Administration (FDA), exigen que el patrocinador demuestre que cualquier nueva molécula para el tratamiento de la diabetes no incrementa de forma inaceptable el RCV, y establecen una serie de requisitos necesarios antes de la comercialización⁴¹ (tabla 1).

A partir de ese momento se publicaron varios estudios de seguridad cardiovascular de diferentes clases de antidiabéticos^{12-14,33,42-45}: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4), agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2). El estudio PROactive³³, en el que se valoró el efecto de la pioglitazona, aunque fue publicado con anterioridad a la nueva normativa, cumplía todos los requisitos que posteriormente exigió la FDA.

Estos ensayos están diseñados para tratar de evidenciar que no hay diferencias en el número de episodios cardiovasculares entre las personas tratadas con el nuevo fármaco y con placebo, ambos añadidos a la medicación de base del paciente, y siendo uno de los criterios de inclusión la presencia de ECV establecida o un elevado RCV. Para evitar resultados equívocos, todos ellos han de fijar como objetivo glucémico el aceptado por la comunidad científica.

En los estudios finalizados hasta el momento, el tratamiento con los respectivos antidiabéticos no incrementó la muerte cardiovascular en comparación con placebo (tabla 2). Para saxagliptina⁴³, sitagliptina⁴⁴, lixisenatida⁴⁵ y alogliptina⁴², los resultados no difirieron entre los grupos y se confirmó la no inferioridad del grupo tratado frente a placebo en las variables de seguridad cardiovascular y en las condiciones particulares de cada ensayo.

Para empagliflozina¹² y liraglutida¹⁴ se demostró la no inferioridad y también la superioridad respecto a placebo, mostrando una reducción de la mortalidad cardiovascular. Los pacientes tratados con canagliflozina¹³ tuvieron menor riesgo de sufrir un episodio cardiovascular que los tratados con placebo, pero no hubo reducción en la mortalidad.

La hospitalización por insuficiencia cardíaca fue una variable secundaria estudiada. La sitagliptina⁴⁴, la lixisenatida⁴⁵ y la liraglutida¹⁴ no mostraron diferencias frente a placebo a este respecto, ni aumentan ni disminuyen la hospitalización por esta causa. Sin embargo, en el estudio SAVOR-TIMI⁴³, la saxagliptina aumentó la tasa de ingresos por insuficiencia cardíaca (*hazard ratio* [HR]: 1,27), lo mismo que la alogliptina en el estudio EXAMINE⁴² (HR: 1,07),

Tabla 1 Requisitos de la Food and Drug Administration (FDA) para aprobar un fármaco antihiper glucemiante⁴¹

- Objetivo: descartar un RCV inaceptable de la molécula frente a placebo en un ensayo clínico aleatorizado
- Valoración del RR de eventos cardiovasculares: se establecen 3 segmentos de seguridad para un IC95% (> 1,8; entre 1,3-1,8; < 1,3). En función del resultado será obligado realizar nuevos ensayos
- Población estudiada: debe incluir individuos con elevado RCV incorporando pacientes con ECV establecida, ancianos y sujetos con cierto grado de insuficiencia renal
- Seguimiento: al menos 2 años
- Endpoints: al menos incluirá mortalidad cardiovascular, IAM, ictus, ingresos hospitalarios por síndrome coronario agudo, revascularización urgente

ECV: enfermedad cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; RCV: riesgo cardiovascular; RR: riesgo relativo.

mientras que en el EMPA-REG¹² y en el CANVAS¹³, la hospitalización por insuficiencia cardíaca es menor en el grupo que recibe tratamiento con empagliflozina y canagliflozina frente al grupo control (tabla 2).

La comparación entre los distintos estudios de seguridad cardiovascular está limitada por la disparidad en la duración, las diferencias en el diseño (rango de edad) y por las características basales de los pacientes (con distinto grado de gravedad de la ECV previa).

En resumen, los resultados publicados indican que los nuevos fármacos son seguros desde el punto de vista cardiovascular; en unos casos, no aumentan el riesgo, y en otros existen efectos cardiovasculares favorables más allá de la acción hipoglucemiante.

¿Qué es prioritario, el control metabólico o la reducción del riesgo vascular?

Ante la hipótesis de que los diferentes antihiper glucemiantes puedan tener efectos variados sobre el perfil de RCV, independientemente de la magnitud del control glucémico, volvemos a la cuestión inicial: ¿qué es prioritario, el control metabólico o la reducción del riesgo vascular?

Una vez más, la palabra individualización ofrece la respuesta.

Las complicaciones crónicas se desarrollan durante un período prolongado. Por tanto, las personas con diabetes de menos de 10 años de evolución, una larga esperanza de vida y sin complicaciones van a beneficiarse de un control metabólico estricto. No existe duda del beneficio que representa en este caso mantener una cifra de glucemia lo más próxima posible a la normalidad, siempre que se pueda conseguir sin hipoglucemias y, actualmente, se dispone de un amplio arsenal terapéutico que permite alcanzar un control metabólico óptimo sin riesgo de hipoglucemias y sin otros efectos secundarios graves.

En los sujetos con DM2 y ECV establecida, la terapia antihiper glucemiante debe incorporar fármacos que hayan demostrado reducir episodios cardiovasculares mayores y

Tabla 2 Resultados de ensayos clínicos de seguridad cardiovascular de fármacos hipoglucemiantes no insulínicos					
Estudio y porcentaje de sujetos con ECV previa	Número de pacientes y duración estudio	IAM + ACV fatal o no fatal	Mortalidad CV	Mortalidad por todas las causas	Hospitalización por insuficiencia cardíaca
		Tasa/1.000-año			
HR (IC95%)					
PROACTIVE ³³ (pioglitazona) 100% ECV	5.328 3 años	Fármaco: 40,2 Placebo: 47,3 HR = 0,84 (0,72-0,98)			
SAVOR-TIMI ⁴³ (saxagliptina) 78% ECV	16.492 2,1 años	Fármaco: 37 Placebo: 37 HR = 1,00 (0,89-1,12)	Fármaco: 16,2 Placebo: 15,8 HR = 1,03 (0,87-1,22)	Fármaco: 25,3 Placebo: 23,0 HR = 1,11 (0,96-1,27)	Fármaco: 35 Placebo: 28 HR = 1,27 (1,07-1,51)
EXAMINE ⁴² (alogliptina) 100% SCA reciente	5.380 1,5 años	Fármaco: 75,3 Placebo: 78,6 HR = 0,96 (≤ 1,16)	Fármaco: 27,6 Placebo: 32,3 HR = 0,85 (0,66-1,10)	Fármaco: 37,7 Placebo: 43 HR = 0,88 (0,71-1,09)	Fármaco: 39 Placebo: 33 HR = 1,07 (0,79-1,46)
TECOS ⁴⁴ (sitagliptina) 100% ECV	14.671 3 años	Fármaco: 35,8 Placebo: 36,2 HR = 0,99 (0,89-1,10)	Fármaco: 17,2 Placebo: 16,7 HR = 1,03 (0,89-1,19)	Fármaco: 24,8 Placebo: 24,5 HR = 1,01 (0,90-1,14)	Fármaco: 10,7 Placebo: 10,9 HR = 1,00 (0,83-1,20)
EMPA-REG ¹² (empagliflozina) 100% ECV	7.020 3,1 años	Fármaco: 37,2 Placebo: 43,9 HR = 0,86 (0,74-0,99)	Fármaco: 12,4 Placebo: 20,2 HR = 0,62 (0,49-0,77)	Fármaco: 19,4 Placebo: 28,6 HR = 0,68 (0,57-0,82)	Fármaco: 9,4 Placebo: 14,5 HR = 0,65 (0,50-0,85)
ELIXA ⁴⁵ (lixisenatida) 100% SCA reciente	6.068 2,1 años	Fármaco: 73 Placebo: 76 HR = 0,97 (0,85-1,10)	Fármaco: 23 Placebo: 24 HR = 0,98 (0,78-1,22)	Fármaco: 31 Placebo: 33 HR = 0,94 (0,78-1,13)	Fármaco: 73 Placebo: 76 HR = 0,97 (0,85-1,10)
LEADER ¹⁴ (liraglutida) 81% ECV	9.340 3,8 años	Fármaco: 34 Placebo: 39 HR = 0,87 (0,78-0,97)	Fármaco: 12 Placebo: 16 HR = 0,78 (0,66-0,93)	Fármaco: 21 Placebo: 25 HR = 0,85 (0,74-0,97)	Fármaco: 12 Placebo: 14 HR = 0,87 (0,73-1,05)
CANVAS ¹³ (canagliflozina) 65,6% ECV	10.142 3,3 años	Fármaco: 26,9 Placebo: 31,5 HR = 0,86 (0,75-0,97)	Fármaco: 11,6 Placebo: 12,8 HR = 0,87 (0,72-1,06)	Fármaco: 17,3 Placebo: 19,5 HR = 0,87 (0,74-1,01)	Fármaco: 25,3 Placebo: 23,0 HR = 1,11 (0,96-0,87)

ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

mortalidad por este motivo, siempre después de la metformina y las modificaciones del estilo de vida, y tras valorar las circunstancias específicas del medicamento y del paciente⁴⁶.

Extender los hallazgos de los estudios de seguridad cardiovascular al paciente de prevención primaria es prematuro, al no existir evidencia de los efectos cardiovasculares beneficiosos en estas personas. En el estudio LEADER, el análisis de subgrupos sugiere que los beneficios cardiovascu-

lares se manifestarían únicamente en los sujetos con ECV establecida al inicio del estudio.

Las personas con diabetes de larga evolución, edad avanzada, frágiles o con complicaciones graves, ni se van a beneficiar de un control intensivo, ni parece razonable que sean sometidas a terapias con efectos secundarios que repercutan negativamente en su calidad de vida, y es preferible evitar hipoglucemias, hipotensión e interacciones farmacológicas en pacientes presumiblemente polimedicados⁴⁶.

En cualquier caso, el carácter evolutivo de la diabetes hace necesario, en casi todos los casos, una terapia combinada para mantener un buen control glucémico a largo plazo. La elección no solo del fármaco, sino también de la estrategia terapéutica más adecuada, es un proceso dinámico que cambia a medida que lo hacen las características del paciente o se van reevaluando los objetivos del tratamiento.

Conclusiones

En el momento de seleccionar el fármaco para el tratamiento de la hiperglucemia se debe particularizar, teniendo en cuenta que no se puede situar el foco únicamente en la seguridad cardiovascular dejando al margen las complicaciones microvasculares, que también acarreamorbilidad significativa y mortalidad prematura, sin menoscabo de utilizar, en sujetos con ECV o RCV elevado, fármacos que han demostrado un beneficio cardiovascular en este perfil de pacientes.

No se debe olvidar que la estrategia más eficaz es la intervención terapéutica multifactorial e integral, con objetivos de control para cada factor de riesgo modificable.

Conflicto de intereses

M. Alonso Fernández ha asistido a cursos y congresos, y/o ha colaborado impartiendo formación para Almirall, Astra, Boehringer Ingelheim, Esteve, Janssen, Lilly, Menarini y Mundifarma.

Bibliografía

- Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR 3rd, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care*. 2016;39:179-86.
- DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58:773-95.
- Gallagher H, Suckling RJ. Diabetic nephropathy: where are we on the journey from pathophysiology to treatment? *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:641-7.
- Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al; American Diabetes Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologist. *Diabetes Care*. 2008;31:1679-85.
- Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: Systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *BMJ*. 2011;343:d6898.
- Hasan R, Firwana B, Elraiyah T, Domecq JP, Prutsky G, Nabhan M, et al. A systematic review and meta-analysis of glycemic control for prevention of diabetic foot syndrome. *J Vasc Surg*. 2016;63:22S-8S.
- Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes R. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(6):CD007543.
- Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD008143
- Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all-cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: Meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4169.
- Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet*. 2009;373:1765-72.
- Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: Glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2009;151:394-403.
- Zinman B, Warner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KV, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-57.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-22.
- Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Is it Time to Change the Type 2 Diabetes Treatment Paradigm? Yes! GLP-1 RAs Should Replace Metformin in the Type 2 Diabetes Algorithm. *Diabetes Care*. 2017;40:1121-7.
- Inzucchi SE. Is it Time to Change the Type 2 Diabetes Treatment Paradigm? No! Metformin Should Remain the Foundation Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40:1128-32.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willett P, Bitterworth AS, Bansal N, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA*. 2015;314:52-60. Erratum in: *JAMA*. 2015;314:1179.
- Simo R, Hernández C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. *Prog Retin Eye Res*. 2015;48:160-80.
- Alonso Fernández M, Muñoz Fernández F, de Alaiz Rojo M.T. Diabetes Mellitus: cuando las complicaciones preceden a la enfermedad. *Semergen* 2017;43:530-2.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
- Group UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*. 1998;352:837-53. Erratum in: *Lancet*. 1999;354:602.
- United Kingdom Prospective Diabetes Study 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.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al; UK Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287:2570-81.
- Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab*. 2011;14:575-85.

26. Ceriello A. La "memoria metabólica" inducida por la hiperglucemia: el nuevo reto en la prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2008;8C:12-8.
27. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial. *Lancet.* 2010;376:419-30.
28. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
29. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-39.
30. Hayward R, Reaven P, Wiitala W, Bahn G, Reda D, Ge L, et al; VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;372:2197-206.
31. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetología.* 2009;52:2288-98. Erratum in: *Diabetología.* 2009;52:2470.
32. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale E, et al; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care.* 2009;32:187-92.
33. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al; PROactive Investigations. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macrovascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279-89.
34. Ferrannini E, Betteridge DJ, Dormandy JA, Charbonnel B, Wilcox RG, Spanheimer R, et al. High-density lipoprotein-cholesterol and not Hba1c was directly related to cardiovascular outcome in PROactive. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:759-64.
35. Preis SR, Pencina MJ, Hwang SJ, D'Agostino RB, Savage PJ, Levy D, et al. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2009;120:212-20.
36. Turner RC, Millns H, Neil HA. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ.* 1998;316:823-8.
37. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-93.
38. Gaede P, Lund-Andersen H, Parvins HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580-91.
39. Ueki K, Sasako T, Kato M, Okazaki Y, Okahata S, Katsuyama H, et al; J-DOIT3 Study Group. Design of and rationale for the Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 major risk factors of cardiovascular (J-DOIT3): a multicenter open-label, randomized, parallel-group trial: *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016;4:e000123.
40. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356:2457-71.
41. Food and Drug Administration Guidance for industry: Diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring, MD: Center for Drug Evaluation and Research; 2008.
42. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327-35.
43. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317-26.
44. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:232-42.
45. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247-57.
46. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41 Suppl 1: S73-85.