

COMENTARIO EDITORIAL

La diabetes mellitus y la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular: la complejidad de un puzzle con varias dimensiones

Roberto Elosua^{a,b,c}, Albert Goday^{d,e,f}, Olga Castañer^{e,g}

La diabetes mellitus (DM) se ha convertido en un problema de salud pública. Actualmente la prevalencia de DM en la población adulta de España es del 13-14% (1,2). En este número de la revista *Newman* y colaboradores presentan una revisión sobre las estrategias de prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en pacientes con DM, y resumen las recomendaciones realizadas por la *American Diabetes Association* (ADA), la *American Heart Association* (AHA) y el *American College of Cardiology* (ACC) (3). En este comentario editorial analizaremos varios aspectos relacionados con la DM y el riesgo cardiovascular.

1. ¿Tienen los pacientes con DM un mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular? Hace más de 40 años el estudio Framingham ya aportó evidencias de que los individuos con DM presentan un mayor riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular (4). Hoy sabemos que los pacientes con DM presentan una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular, y que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en esta población. Además, la DM se asocia con un mayor riesgo de mortalidad prematura, tanto por causas cardiovasculares ($HR \approx 2,0$), como por cáncer ($HR \approx 1,5$) y otras causas ($HR \approx 1,65$) (5). Este exceso de morbilidad y mortalidad cardiovascular está relacionado fundamentalmente con enfermedades de origen aterotrombótico, aunque también existen evidencias de que los pacientes con DM tienen un mayor riesgo de presentar insuficiencia cardíaca (6). La DM se asocia también a

una mayor probabilidad de aparición de hipertrigliceridemia, concentración baja de colesterol de HDL, hipertensión arterial y obesidad, que conjuntamente forman el síndrome metabólico, que generalmente preceden a la aparición de la DM y que podrían tener como mecanismo común la resistencia a la insulina.

2. ¿Cómo podemos cuantificar el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus?

La estimación del riesgo cardiovascular es importante para decidir la intensidad de las medidas preventivas cardiovasculares a nivel individual. Tras la publicación del artículo de Haffner y colaboradores (7) en el que se observó que los pacientes con DM tenían el mismo riesgo de muerte por enfermedad coronaria que los pacientes que habían presentado un infarto agudo de miocardio, algunos autores propusieron que la presencia de DM fuera equivalente a la de enfermedad coronaria ya establecida, de manera que a estos pacientes se les debían aplicar medidas de prevención cardiovascular secundaria. Esta propuesta generó un debate ya que se fundamentó en los resultados de algunos estudios epidemiológicos observacionales (7,8) pero no en otros (9,10). En nuestra población se observó que los pacientes con DM presentaban un menor riesgo cardiovascular que los pacientes que ya habían presentado un infarto agudo de miocardio (11). En general, hoy se acepta que no todos los pacientes con DM son iguales y que el riesgo cardiovascular de este grupo de pacientes depende, entre otros factores, del tiempo de evolución, el grado de control de la glucemia y el tratamiento farmacológico.

^aGrupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular, Grupo REGICOR, IMIM-Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, Cataluña, España; ^bCIBER Enfermedades Cardiovasculares, Barcelona, Cataluña, España; ^cUniversitat de Vic-Central de Catalunya (UVic-UCC), Vic, Cataluña, España; ^dServicio de Endocrinología, Hospital del Mar, Barcelona, Cataluña, España; ^eCIBER Obesidad y Nutrición, Barcelona, Cataluña, España; ^fDepartamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Cataluña, España; ^gGrupo de Riesgo Cardiovascular y Nutrición, Grupo REGICOR, IMIM-Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, Cataluña, España

Por otra parte, hay estudios que indican que las funciones de riesgo clásicas (Framingham, SCORE) infraestiman el riesgo en pacientes con DM (12) y se han propuesto algunas funciones específicas para estimar el riesgo cardiovascular en estos pacientes. El estudio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) generó en el año 2001 una función para estimar el riesgo coronario y cerebrovascular que se ha actualizado recientemente con un seguimiento de más de 30 años (13). En 2017 se publicó una nueva función (RECODE) para estimar el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares en pacientes con DM que utilizó datos de ensayos clínicos (14) y que recientemente se ha validado también en cohortes poblacionales (15). Además de los factores de riesgo clásicos la función UKPDS incluye la duración de la diabetes, la HbA1c y la presencia de fibrilación auricular, mientras que en la función RECODE se incluyen la presencia de antecedentes cardiovasculares, los tratamientos con estatinas, anticoagulantes y antihipertensivos, la HbA1c, la creatinina y la ratio albuminuria/creatinina. No tenemos en este momento datos sobre la validez de estas funciones en poblaciones españolas o de centro o sud-América.

Las guías actuales recomiendan estimar el riesgo cardiovascular utilizando funciones clásicas, aunque en la práctica muchos pacientes con DM presentan un riesgo alto o muy alto (16,17).

3. ¿Qué impacto tiene el control de la glicemia en el riesgo cardiovascular de los pacientes con DM? El control de la glicemia es el objetivo principal en los pacientes con DM (18) y se considera adecuado cuando la hemoglobina glucosilada es <7%. La metformina es el tratamiento de primera elección por su seguridad y eficacia en reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular (19). En la última década se han desarrollado tres familias de nuevos antidiabéticos orales y se ha analizado su seguridad cardiovascular: los inhibidores de la DDP-4 (*Dipeptidyl peptidase-4*), los agonistas del receptor GLP-1 (*Glucagon-like peptide 1*) y los inhibidores del SGLT2 (*Sodium-glucose co-transporter-2*). Algunos agonistas GLP-1 (Liraglutide, Semaglutide) e inhibidores del SGLT2 (Empagliflozina, Canagliflozina) han demostrado ser eficaces en la reducción del riesgo cardiovascular (20-23), y la mortalidad cardiovascular y total (Liraglutide, Empagliflozina) (20,22). Sin embargo, en estos estudios la mayoría de los pacientes ya presentaban enfermedad cardiovascular en el momento del reclutamiento y no podemos generalizar su eficacia a pacientes en prevención primaria (24). Hay nuevos ensayos clínicos en fase de reclutamiento y seguimiento que aportarán más datos sobre estas familias de fármacos y su eficacia en la prevención cardiovascular.

4. ¿Qué impacto tiene el control de los factores de riesgo en el riesgo cardiovascular de los pacientes con

DM? Las guías actuales establecen que el control de los factores de riesgo cardiovascular (presión arterial, perfil lipídico, consumo de tabaco, enfermedad renal y albuminuria) pueden prevenir o enlentecer la progresión de las complicaciones de la DM. Por tanto, consideran que se deben determinar en todos los pacientes con DM al menos anualmente (25). En el artículo de Newman se revisan las estrategias para el control de la presión arterial, la dislipemia y el uso de aspirina como antiagregante plaquetar (3). En este comentario nos centraremos en los datos existentes sobre el control de la presión arterial y la dislipemia.

a) Control de la presión arterial: Los ensayos clínicos UKPDS (26) ADVANCE (27) y ACCORD (28) demostraron la eficacia del control de la presión arterial para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con DM, aunque una proporción importante de los pacientes incluidos presentaba enfermedad cardiovascular en el momento del reclutamiento. El estudio ACCORD demostró una mayor eficacia en la reducción del riesgo de ictus de la estrategia de un objetivo de presión arterial sistólica <120 mmHg aunque la proporción de pacientes con efectos secundarios también era mayor (28). En un análisis del subgrupo de pacientes con DM del estudio HOT se observó que el objetivo de presión arterial diastólica <80 mmHg se asoció con una reducción de acontecimientos cardiovasculares (29). A día de hoy, todavía hay dudas sobre el nivel de presión arterial para iniciar un tratamiento farmacológico, el tipo de fármaco y el objetivo de presión arterial, <140-90 mmHg o inferior. Así las recomendaciones actuales son diferentes, la ADA aconseja iniciar tratamiento farmacológico si la presión arterial es $\geq 140-90$ mmHg mientras que la AHA/ACC y otras sociedades aconsejan iniciar el tratamiento si la presión arterial es $\geq 130-80$ mmHg (30); el objetivo terapéutico definido por la ADA es <140-90 mmHg (aunque en algunos pacientes el objetivo puede ser <130-80 mmHg) y el de la AHA/ACC es <130-80 mmHg. Todas las sociedades coinciden en que la mayoría de pacientes con DM requerirán un tratamiento combinado en el que se pueden incluir diferentes grupos farmacológicos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina -IECA-, los bloqueadores de los receptores de la angiotensina -ARA-II-, las tiazidas y los antagonistas del calcio), aunque en caso de pacientes que presenten albuminuria los IECAS y ARA-II deberían incluirse en el tratamiento (25,30).

b) Control de la dislipemia: los ensayos clínicos han demostrado la eficacia del tratamiento con estatinas en la reducción del colesterol-LDL y de la mortalidad cardiovascular en pacientes con DM en una magnitud similar a la observada en pacientes sin DM: la reducción de 1 mmol/L del colesterol-LDL se asocia con una reducción de la mortalidad cardiovascular del 13% (31). La ADA,

AHA-ACC recomiendan dosis moderadas de estatinas en pacientes con DM de 40-75 años, aunque si el riesgo es elevado o el paciente presenta otros factores de riesgo cardiovascular se podrían utilizar dosis altas de forma individualizada. A día de hoy, la evidencia sobre la eficacia del tratamiento con estatinas en mayores de 75 años, y sobre la combinación de fármacos para tratar niveles elevados de triglicéridos o bajos de colesterol de HDL es limitada. Las guías aconsejan individualizar el tratamiento con estatinas en mayores de 75 años. La hipertrigliceridemia es una alteración que se observa con frecuencia en pacientes con DM y los estudios de aleatorización mendeliana indican que la asociación entre triglicéridos y enfermedad coronaria es causal (32). Sin embargo, en los ensayos clínicos no se ha demostrado que la combinación de estatinas y fibratos sea eficaz para reducir el riesgo cardiovascular (33), aunque en pacientes con niveles de triglicéridos >500 mg/dL se aconseja su utilización para evitar otras complicaciones (25). Tampoco hay evidencias de que la combinación con niacinas en pacientes con colesterol HDL bajos sean eficaces en la reducción del riesgo cardiovascular y además la proporción de pacientes con efectos adversos no deseados es alta, por lo que esta combinación no se recomienda. Un tema no tratado en la revisión es el aumento del riesgo de diabetes en pacientes tratados con estatinas, aunque los datos más recientes indican que este riesgo es pequeño y que los beneficios superan los riesgos asociados a este tratamiento (34).

5. ¿Qué papel tiene la modificación de los estilos de vida en los pacientes con DM? Newman y colaboradores también revisan en su artículo la relevancia de modificar los estilos de vida (3). Aunque los resultados del estudio Look AHEAD fueron negativos y no se observó una reducción del riesgo cardiovascular en el grupo aleatorizado a la intervención del estilo de vida (35), la práctica de actividad física, la dieta, el control del peso y el abandono del consumo de tabaco continúan siendo un elemento fundamental del tratamiento de los pacientes con DM (36).

El estudio PREDIMED demostró que la Dieta Mediterránea, suplementada con aceite de oliva virgen o frutos secos, disminuye la incidencia de DM (37) y la de aconte-

cimientos cardiovasculares (38), en pacientes con alto riesgo cardiovascular (aproximadamente el 50% con DM).

6. La prevención cardiovascular en pacientes con DM

es un elemento clave de la atención integral de estos pacientes. Esta prevención es multifactorial y tiene como pilares el control de la glicemia y de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, promoviendo estilos de vida saludables y fármacos de eficacia demostrada. En los próximos años deberemos trabajar en diferentes áreas de conocimiento: i) mejorar la estimación del riesgo cardiovascular en pacientes con DM; ii) analizar la eficacia de los nuevos fármacos hipoglicemiantes en la reducción del riesgo cardiovascular en prevención primaria y evaluar su relevancia en pacientes con insuficiencia cardíaca (6); iii) responder a la pregunta de qué objetivo de control de los factores de riesgo clásicos debemos alcanzar en pacientes con DM (39); iv) definir el papel de los nuevos fármacos hipolipemiantes como el ezetimibe o los inhibidores de la proteína PCSK9, y evaluar la eficacia de fármacos que disminuyan los niveles de triglicéridos, como los fibratos o los nuevos inhibidores de la proteína ANGPTL3 (40); v) definir intervenciones multifactoriales con estilos de vida adaptadas al paciente y su entorno que favorezcan la adherencia al programa de intervención. Por otra parte no hay que olvidar la necesidad de incluir al paciente en la toma de decisiones informando sobre los riesgos y beneficios de cada intervención y tomando decisiones de forma consensuada; y la de implementar y evaluar medidas de salud pública a nivel comunitario que contribuyan a reducir la carga de la obesidad, la diabetes y la enfermedad cardiovascular a nivel poblacional como campañas de promoción de la salud, el aumento de los impuestos sobre las bebidas azucaradas o la reducción de impuestos en alimentos saludables.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Roberto Elosua. Grupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular, Grupo REGICOR. IMIM-Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques. Barcelona, Cataluña, España. Correo electrónico: relousa@imim.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, et al. Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS study. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:295-304.
2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55:88-93.
3. Newman JD, Schwartzbard AZ, Weintraub HS, Goldberg IJ, Berger JS. Primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:883-93.
4. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care.* 1979;2:120-6.
5. Baena-Díez JM, Peñafiel J, Subirana I, et al; FRESCO Investigators. Risk of Cause-Specific Death in Individuals With Diabetes: A Competing Risks Analysis. *Diabetes Care.* 2016;39:1987-95.
6. Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE, Kaye D. Implications of Underlying Mechanisms for the Recognition and Management of Diabetic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:339-51.

7. Haffner SM, Leh S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
8. Schramm TK, Gislason GH, Køber L, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008;117:1945-54.
9. Pajunen P, Koukkunen H, Ketonen M, et al. Myocardial infarction in diabetic and non-diabetic persons with and without prior myocardial infarction: the FINAMI Study. *Diabetologia* 2005;48:2519-24.
10. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:855-60.
11. Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, et al; REGICOR and GEDAPS Investigators. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care*. 2010;33:2004-9.
12. Coleman RL, Stevens RJ, Retnakaran R, Holman RR. Framingham, SCORE, and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1292-3.
13. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013;56:1925-33.
14. Basu S, Sussman J, Berkowitz S, Hayward R, Yudkin J. Development and validation of risk equations for complications of type 2 diabetes (RECODE) using individual participant data from randomized trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:788-98.
15. Basu S, Sussman JB, Berkowitz SA, et al. Validation of Risk Equations for Complications of Type 2 Diabetes (RECODE) Using Individual Participant Data From Diverse Longitudinal Cohorts in the U.S. *Diabetes Care*. 2017 Dec 21. pii: dc172002. doi: 10.2337/dc17-2002. [Epub ahead of print]
16. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81.
17. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2935-59. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:3026.
18. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018;41:573-585
19. Maruthur NM, Tseng E, Hutflless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:740-51.
20. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
21. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
22. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
23. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
24. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, et al. Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2018;41:14-31.
25. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41:S86-S104.
26. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 2000;321:412-9.
27. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
28. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
29. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al; HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
30. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 7. pii:S0735-1097(17)41519-1. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006. [Epub ahead of print]
31. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
32. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013;45:1345-52
33. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
34. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis or randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
35. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al; Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.
36. American Diabetes Association. 4. Lifestyle management: Standards of Medical Care in Diabetes. 2018. *Diabetes Care* 2018;41:S38-S50
37. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, et al; PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011;34:14-9.
38. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-90. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014;370:886
39. Hong KN, Fuster V, Rosenson RS, Rosendorff C, Bhatt DL. How Low to Go With Glucose, Cholesterol, and Blood Pressure in Primary Prevention of CVD. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2171-85.
40. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:211-21.