

Grandes estudios que han marcado la evidencia en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico intensivo en la diabetes mellitus tipo 2 (2.ª parte)

Sònia Miravet Jiménez

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Equipo de Atención Primaria Martorell Urbano. Institut Català de la Salut. Martorell (Barcelona)

«EFFECTS OF INTENSIVE GLUCOSE LOWERING IN TYPE 2 DIABETES» (ACCORD)¹

Objetivo

El objetivo es determinar si una estrategia terapéutica intensiva dirigida a mejorar el control glucémico reduce la aparición de eventos cardiovasculares, en comparación con una estrategia convencional, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), con o sin enfermedad cardiovascular establecida y/o múltiples factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

Diseño

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, en Estados Unidos y Canadá. Reclutamiento: 2001-2005.

Seguimiento a 3,5 años (los resultados precipitaron la finalización del estudio 17 meses antes de lo previsto).

Pacientes voluntarios:

- De 40 a 79 años con hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) $> 7,5\%$ y enfermedad cardiovascular.
- De 55 a 79 años con aterosclerosis, albuminuria, hipertrofia ventricular o un mínimo de dos FRCV adicionales (dislipemia, hipertensión, tabaquismo u obesidad).

Objetivo primario combinado: infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y mortalidad por causa cardiovascular.

Intervención

N = 10 521 pacientes con una duración de la DM2 de 10 años de media. Eran asignados a recibir:

- Terapia intensiva hasta conseguir una $HbA_{1c} < 6\%$. Visitas mensuales los primeros cuatro meses y después bimensuales.
- Terapia convencional dirigida a obtener cifras de HbA_{1c} del 7,0-7,9%. Visitas cada cuatro meses.

Resultados

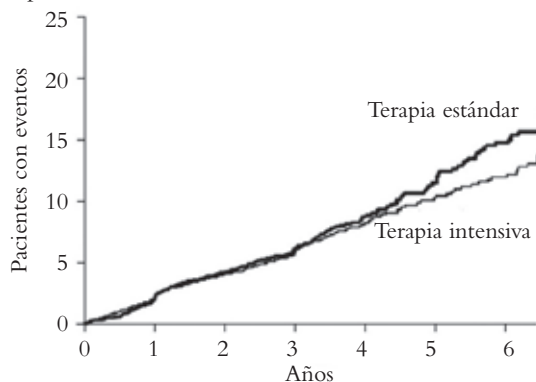
La media de edad de los pacientes incluidos fue de 62,2 años. La HbA_{1c} media fue del 8,1%. El 35% de los pacientes había tenido un evento cardiovascular previo.

Se obtuvo un nivel de HbA_{1c} del 6,7% en el grupo intensivo y del 7,5% en el grupo convencional en el primer año y se mantuvo durante el período de seguimiento. El grupo intensivo tenía más tasas de hipoglucemia y mayor aumento de peso. A los tres años de seguimiento, en el grupo intensivo se produjo un descenso en el número de eventos debido a una menor tasa de infarto agudo de miocardio a pesar de una mayor mortalidad cardiovascular y por cualquier causa (figura 1A). Las tasas de mortalidad se separan en los dos grupos después del primer año y persisten durante el período de seguimiento (figura 1B).

Los pacientes incluidos en el grupo intensivo que no presentaban eventos cardiovasculares previos o aquellos con $HbA_{1c} \leq 8\%$ tuvieron menos eventos cardiovasculares no fatales que los pacientes con terapia convencional. Esto no se explicaba por el uso de fármacos, cambios de peso ni otros factores analizados.

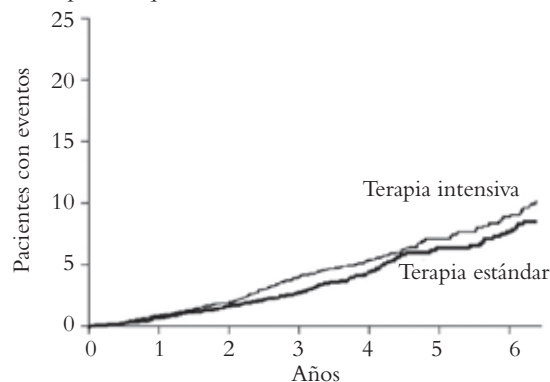
Figura 1. A) Curva de Kaplan-Meier en ambas terapias; B) Mortalidad por cualquier causa. Adaptadas de The ACCORD Study¹

A. Objetivo primario



Número en riesgo	0	1	2	3	4	5	6
Terapia intensiva	5128	4843	4390	2839	1337	475	448
Terapia estándar	5123	4827	4262	2702	1186	440	395

B. Mortalidad por cualquier causa



Número en riesgo	0	1	2	3	4	5	6
Terapia intensiva	5128	4972	4803	3250	1748	523	506
Terapia estándar	5123	4971	4700	3180	1642	499	480

Conclusiones

El uso de la terapia intensiva en comparación con el uso de la convencional durante 3,5 años produjo un incremento de la mortalidad sin reducir de forma significativa eventos cardiovasculares mayores.

«INTENSIVE BLOOD GLUCOSE CONTROL AND VASCULAR OUTCOMES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES» (ADVANCE)²

Objetivo

El objetivo del estudio Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) era comparar dos terapias de control glucémico (intensivo y convencional) con el objetivo de evaluar la aparición de eventos macro y microvasculares.

Diseño

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, en Asia, Australia, Europa y Norteamérica. Reclutamiento: 2001-2005. Seguimiento a cinco años.

El principal criterio de valoración del estudio era la aparición de eventos macrovasculares, con el objetivo combinado de mortalidad de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal y aparición de eventos microvasculares como la nefropatía o la retinopatía diabéticas.

Intervención

N = 11 140 pacientes con DM2 ≥ 55 años con historia de complicación micro o macrovascular o, al menos, un FRCV añadido:

- **Terapia intensiva:** inicio con gliclazida de liberación modificada, 30 mg a 120 mg/día, y progresivamente se añadían o titulaban otros hipoglucemiantes orales: metformina, glitazonas, acarbosa o insulina. Seguimiento más periódico.
- **Terapia convencional:** tratamiento habitual prescrito. Si utilizaban gliclazida se sustituía por otra sulfonilurea.

Resultados

La edad media de los pacientes analizados fue de 66 años. La HbA_{1c} media fue del 7,5 %. Al final del estudio el 90 % de los pacientes del grupo intensivo recibía gliclazida (un 70,4 % con la dosis máxima).

El descenso de los niveles de HbA_{1c} fue del 6,5 % en el grupo intensivo y del 7,3 % en el grupo convencional. El control intensivo redujo la incidencia de eventos macrovasculares combinados (el 18 % frente al 20 % en el control estándar) y microvasculares (el 9,4 % frente al 10,9 %; principalmente nefropatía diabética). El tipo de control glucémico (intensivo o convencional) no afectó a la tasa de eventos macrovasculares mayores.

Conclusiones

Una estrategia intensiva de control glucémico que disminuya la HbA_{1c} hasta el 6,5 % proporciona una reducción

relativa del 10 % en el objetivo combinado macrovascular y microvascular, a expensas de una reducción relativa del 21 % en nefropatía. No se observó aumento de la mortalidad con esta estrategia intensiva.

Comentario final

En aquellos pacientes con DM2 de larga evolución y antecedentes de enfermedad cardiovascular clínica y/o múl-

tiples FRCV, no se debería plantear un control glucémico intensivo. De estos estudios se deduce que, si hay un beneficio asociado al control estricto de glucosa, este emerge al cabo de unos años, tiempo durante el cual puede existir un aumento de la mortalidad. Refuerzan el concepto de que el control intensivo de la glucemia tiene un papel importante en la prevención de las complicaciones microvasculares de la DM2. En cambio, conseguir un control glucémico próximo a la normalidad durante una media de 3,5 a 5 años no reduce los eventos cardiovasculares durante ese tiempo³.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
2. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
3. Dluhy R, McMahon G. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE Trials. *N Engl J Med* 2008;358:2630-3.