

## EDITORIAL

## Riesgo cardiovascular en diabetes tipo 1 y tipo 2: Diferencias, similitudes y reflexiones



### Cardiovascular risk in type 1 and type 2 diabetes: Differences, similarities and insights

Emilio Ortega Martínez de Victoria<sup>a,b,\*</sup> y Clara Viñals Doménech<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Unidad de Diabetes, Clínica de Lípidos y Riesgo Vascular, Hospital Clínico Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> CIBER Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

La enfermedad cardiovascular (ECV), en particular la enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular, y periférica, y la insuficiencia cardiaca son complicaciones frecuentes, y causa principal de mortalidad en las personas con diabetes. Gracias a la mejora de los sistemas sanitarios, de la farmacoterapia y de otros avances sociales, la mortalidad general y CV están reduciéndose de manera consistente, en especial, entre personas con diabetes tipo 1 (DM1)<sup>1,2</sup>. La extensión de la terapia insulínica más fisiológica (bolo-basal), la accesibilidad a análogos de insulina más seguros, y la creciente disponibilidad de sistemas de monitorización continua de glucosa en las personas con DM1 puede estar contribuyendo a este descenso, pues facilitan un mejor con-

trol glucémico. ¿Cómo no podría ser menor la contribución de la hiperglucemia (o sus complicaciones microangiopáticas) a la enfermedad CV si comparamos la HbA<sub>1c</sub> media inicial (8,8%) que tenían los participantes del DCCT con la que tienen de media hoy nuestros pacientes (7,9%)<sup>3</sup>? Por el contrario, el número creciente de personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y su menor edad al diagnóstico, puede ralentizar esta tendencia en el caso de la DM2<sup>3</sup>.

Sin embargo, las personas con diabetes con las que estamos interactuando hoy día en la consulta, tienen aún de media entre 2-3 (DM2) o 3-10 (DM1) veces mayor riesgo de sufrir un evento CV que otras de su misma edad y sexo sin diabetes<sup>4,5</sup>, y por ello, hemos de planificar una estrategia

**Abreviaturas:** ACCOMPLISH, Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension; ACCORD, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ACCORD-BP, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes blood pressure; ADVANCE, Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation; APOC3, Apolipoproteína C3; arGLP-1, agonistas del receptor de GLP-1; ASCEND, A Study of Cardiovascular Events in Diabetes; CARDS, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; CVOTs, Cardiovascular Outcome trials; DCCT/EDIC, Diabetes Control and Complications Trial and the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications; DIRECT, Diabetes Remission Clinical Trial; FOURIER, Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk; HOPE/MICRO-HOPE, Heart Outcomes Prevention Evaluations; HPS, Heart Protection Study; IMPROVE-IT, IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial; iPCSK9, proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitor; iSGLT2, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; Look-Ahead, Action for Health in Diabetes; ODYSSEY Outcomes, Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab; PREDIMED, PREVENCIÓN con Dieta MEDiterránea; ReTUNE, Reversal of type 2 diabetes Upon Normalisation of Energy intake in non-obese people; STENO-2, Intensified Multifactorial Intervention in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria; UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study; VADT, Veterans Affairs Diabetes Trial.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eortega1@clinic.cat (E.O.M.d. Victoria).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2022.07.001>

2530-0164/© 2022 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

preventiva más cuidadosa e individualizada. En DM2 la mayor desigualdad y el mayor peso de la ECV, recae sobre las personas que desarrollaron la diabetes antes de los 50 años<sup>5</sup>. En la DM1 esta manifiesta desigualdad, parece menos dependiente de la edad al diagnóstico, aunque sí existe aún un impacto desproporcionado en la esperanza de vida cuando la diabetes comienza antes de los 10-15 años<sup>4</sup>. Además de la edad, la medicina sencilla de precisión también nos dicta la necesidad de evaluar con más cuidado a la mujer y sus posibles síntomas CV, y despojarla de la fémora aurea de protección CV, para tratarla al menos con la misma intensidad que se haría con un varón<sup>6</sup>. Necesitamos, asimismo, profundizar en las potenciales diferencias en la fisiopatología de las complicaciones CV entre hombres y mujeres.

La evidencia sobre prevención CV en DM1 es muy limitada<sup>7</sup>. Esto hace que, en general, las acciones y estrategias preventivas que aplicamos en DM1 sean fruto del contagio de la evidencia que proviene de la DM2. Existe evidencia de alto nivel para recomendar a las personas con diabetes la adopción de un estilo de vida cardiosaludable (Look-Ahead y PREDIMED), un control intensivo de la glucemia, en particular al inicio de la DM2 (UKPDS, ACCORD/ADVANCE/VADT), un control optimizado ("siempre" < 140/90 mmHg) de la presión arterial (UKPDS, ACCOMPLISH, HOPE/MICRO-HOPE, ACCORD-BP, ADVANCE), y un marcado descenso del colesterol LDL independientemente del basal (CARDS, HPS, IMPROVE-IT, ODYSSEY OUTCOMES y FOURIER). Podemos atribuir valor y beneficio CV a los arGLP-1 y a los iSGLT2, y probablemente a la metformina y pioglitazona, todos ellos con sus grados de evidencia, particularidades, excepciones, y lagunas<sup>8</sup>. El uso de antiagregantes en prevención primaria sigue siendo un tema controvertido (ASCEND). Finalmente, la aproximación multifactorial (tipo STENO) se impone como la estrategia de prevención óptima, y se ha mostrado cómo el control de los cinco principales factores de riesgo en personas con DM2 equipararía el riesgo de ECV, aunque no el de insuficiencia cardiaca, al de personas sin diabetes<sup>9</sup>.

En DM1 el control glucémico intensivo (DCCT/EDIC), la prevención de la hipoglucemia repetida y/o grave<sup>10</sup> y la consideración de la existencia de complicaciones crónicas microangiopáticas<sup>11</sup> son los condicionantes clínicos propios de la enfermedad que más nos pueden ayudar en la estrategia preventiva. Por lo demás, el abandono del tabaco y el tratamiento intensivo de los lípidos y la presión arterial siguen directrices similares a las de personas con DM2. Estos dos últimos factores de riesgo, junto con la enfermedad renal y la duración de la diabetes, son los principales determinantes de eventos CV y mortalidad en personas con DM1<sup>12</sup>. Como decíamos al inicio, la mejora del control glucémico medio, y la mayor esperanza de vida, puede hacer que el impacto del mal control crónico o sus consecuencias (complicaciones microangiopáticas) deje más espacio, también en DM1, al protagonista de la enfermedad CV de nuestro tiempo: la dislipemia aterogénica, la obesidad, y el sedentarismo, junto con los factores de riesgo clásicos<sup>3</sup>. Se estima que hasta un 50% de personas con DM1 tienen sobrepeso u obesidad<sup>3</sup>, que junto a sus determinantes o consecuencias (resistencia insulina y esteatosis hepática) facilitan la aparición de características lipídicas aterogénicas incluso en presencia de concentraciones de colesterol y triglicéridos aparentemente normales<sup>13</sup>. Finalmente, en esta búsqueda esquiva por la normoglucemia emerge la hipoglucemia de

repetición o desapercibida como un factor de riesgo CV al que prestar más y mejor atención<sup>10</sup>.

¿Cómo trasladamos la miriada de estudios, publicaciones, guías, y recomendaciones en beneficio del paciente? ¿Debemos medir con la misma vara a todas las personas con diabetes? La respuesta a estas preguntas debe aproximarse en tres pasos: valoración del riesgo global, establecimiento y pacto de objetivos, y seguimiento clínico. El seguimiento clínico en el ámbito CV es necesario antes y después de la evaluación del riesgo. La anamnesis dirigida es necesaria en cada visita, y la exploración dirigida al menos una vez cada 1-2 años. Los síntomas clínicos indicativos de compromiso arterial en distintos órganos y sistemas, sean clásicos o no clásicos (más propios de la mujer y de la persona con diabetes en general) deben evaluarse de manera sistemática, y la detección de soplos vasculares, de índices (tobillo-brazo), o de manifestaciones cutáneas de riesgo arterial insuficiente ponernos en alerta de la presencia de una enfermedad ya avanzada.

En la valoración del riesgo cardiovascular existen, de manera simplificada, dos alternativas: la consideración *a priori* de la DM1 o DM2 como una enfermedad de riesgo elevado o muy elevado, o la evaluación mediante escalas de riesgo propias, o adaptadas, de personas con diabetes. En el caso de la DM2 las escalas de riesgo carecen de precisión en general y tienen una pobre capacidad de discriminación. En DM1, la mejor representante de estas escalas es la *Steno T1 Risk Engine*, y su principal inconveniente es la falta de validez externa, en cuanto a eventos clínicos se refiere, fuera de poblaciones norte-europeas donde fueron inicialmente diseñadas<sup>14</sup>. Sin embargo, es un buen elemento de ayuda pues integra y recuerda al clínico todos los elementos relevantes que ha de tener en la cabeza cuando evalúa el RCV de personas con DM1. Finalmente, en esta evaluación es importante recordar que la presencia de nefropatía diabética o enfermedad renal concomitante representa quizá el máximo exponente de riesgo para una persona con cualquier tipo de diabetes.

El segundo paso consiste en establecer objetivos y pactarlos con el paciente. Parecen claros para la hipertensión arterial (en especial en presencia de complicaciones renales), la recomendación del abandono del tabaco, la promoción de actividad física al menos moderada, la adopción de un patrón de alimentación cardiosaludable, y la elección de fármacos (en DM2) con valor añadido. El objetivo lipídico y el uso de fármacos hipolipemiantes siempre es foco de mayor debate. La nueva guía de prevención CV en la práctica clínica de las sociedades europeas de aterosclerosis y cardiología ha sugerido una intensificación en dos pasos, donde conseguir el primero (*STEP-1*) ya sería un avance obligado si tenemos presentes los resultados actuales de consecución de objetivos de colesterol LDL, y el segundo paso (*STEP-2*), un escenario para la individualización razonada con el paciente<sup>15</sup>. Finalmente, intentar conseguir la remisión de la enfermedad en la DM2 debería ser un objetivo irrenunciable, en especial en personas que inician la diabetes a edad joven. La mejor prevención CV debería ser la curación, o al menos la remisión prolongada, de la diabetes y de los factores de riesgo que la acompañan. La cirugía bariátrica, los programas médicos intensivos (estudio DIRECT<sup>16</sup>), y la potencia de los nuevos agonistas con acción incretínica única o dual, nos abren la puerta de un camino poco transitado hacia una pre-

vención CV mediada por la reducción del peso, y nos urgen a llevar con imaginación esta evidencia al paciente.

Acabamos con dos reflexiones. La necesidad de individualización en la prevención CV en general comienza a ser perentoria. La detección de aterosclerosis y su carga<sup>17</sup>, sustrato obligatorio y predictor potente e independiente de eventos clínicos, la genética clínica, y la individualización de las muchas alternativas farmacológicas de valor en prevención CV, harán crecer esta área de subespecialización clínica. Diferentes fármacos como los iSGLT2, arGLP1, estatinas, ezetimiba, iPCSK9, ácido eicosapentaenoico, inhibidores de APOC3, terapias antiinflamatorias, etc, son opciones que ya han demostrado reducción de eventos CV o están en vías de demostrar su efecto. ¿Indicaremos simplemente todos ellos a nuestros pacientes con diabetes de mayor riesgo. En el caso de la DM1, a diferencia de la DM2, la optimización temprana y continuada de la terapia insulínica intensiva es sin duda la mejor estrategia de prevención CV en esta enfermedad. Desde el inicio, de forma mantenida, y evitando la hipoglucemia frecuente. En segundo lugar, a diferencia de la evaluación y cribado de las complicaciones microangiopáticas, la prevención CV en personas con diabetes merece ser estandarizada en programas específicos, y no hacerse solo de manera oportunista. En nuestro caso, y en DM1, hemos estandarizado la forma de evaluar el riesgo CV integrando lo reflexionado en esta editorial, en un protocolo asistencial que contemple el tiempo, la cadencia, y el conocimiento que merecen el problema y el paciente<sup>18</sup>. En DM2, hemos optado por concretar y materializar proactivamente la evidencia, por llegar a la persona que inicia la diabetes a edad más joven, la de mayor riesgo<sup>5</sup>, mediante acciones y programas específicos estandarizados, de manera coordinada con Atención Primaria, y multidisciplinar, que combinen presencialidad y salud digital, y den a la reducción de peso la importancia que se merece.

## Conflicto de intereses

Emilio Ortega ha recibido honorarios por consultoría o participación en jornadas formativas promovidas o financiadas por AKCEA, AMGEN, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, GlaxoSmithKline, Lilly/Boehringer-Lilly, MSD, NovoNordisk, Pfizer, Sanofi. Ha recibido financiación no restringida para proyectos de investigación clínica o implementación de programas asistenciales: AKCEA-Sobi, AMGEN, AstraZeneca, Lilly, NovoNordisk. Ha actuado como consultor para la evaluación de medicamentos para el Servei Català de la Salut. Clara Viñals ha recibido patrocinios para formación médica continuada y honorarios por conferencias, asesorías médicas o investigación de AstraZeneca, NovoNordisk, Sanofi, Medtronic, MSD, Akcea Therapeutics, Lilly.

## Bibliografía

- Harjutsalo V, Pongrac Barlovic D, Groop PH. Long-term population-based trends in the incidence of cardiovascular disease in individuals with type 1 diabetes from Finland: a retrospective, nationwide, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:575–85.
- Magliano DJ, Chen L, Carstensen B, Gregg EW, Pavkov ME, Salim A, et al. Trends in all-cause mortality among people with diagnosed diabetes in high-income settings: a multicountry analysis of aggregate data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10:112–9.
- Gimenez-Perez G, Franch-Nadal J, Ortega E, Mata-Cases M, Goday A, Real J, et al. Clinical characteristics and degree of glycemic and cardiovascular risk factor control in patients with type 1 diabetes in catalonia (Spain). *Journal of Clinical Medicine.* 2021;10.
- Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet.* 2018;392:477–86.
- Sattar N, Rawshani A, Franzén S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, et al. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks: Findings From the Swedish National Diabetes Registry. *Circulation.* 2019;139:2228–37.
- González-Clemente JM, Palma S, Arroyo J, Vilardell C, Caixàs A, Giménez-Palop O, et al. ¿La diabetes mellitus es un equivalente de riesgo coronario? Resultados de un metaanálisis de estudios prospectivos. *Revista Española de Cardiología.* 2007;60:1167–76.
- Cleary A, Backlund J-YC, Ge-nuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, et al. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. 2005;353:2643–53, 101056/NEJMoa052187.
- Eckel RH, Bornfeldt KE, Goldberg IJ. Cardiovascular disease in diabetes, beyond glucose. *Cell Metab.* 2021;33:1519–45.
- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379:633–44.
- Amiel SA, Aschner P, Childs B, Cryer PE, de Galan BE, Frier BM, et al. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:385–96.
- Gubitosi-Klug R, Gao X, Pop-Busui R, de Boer IH, White N, Aiello LP, et al. Associations of Microvascular Complications With the Risk of Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44:1499–505.
- Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, Franzén S, McGuire DK, Eliasson B, et al. Relative Prognostic Importance and Optimal Levels of Risk Factors for Mortality and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139:1900–12.
- Castelblanco E, Hernández M, Ortega E, Amigó N, Real J, Granado-Casas M, et al. Outstanding improvement of the advanced lipoprotein profile in subjects with new-onset type 1 diabetes mellitus after achieving optimal glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021:182.
- Boscari F, Morieri ML, Amato AML, Vallone V, Uliana A, Baritusio A, et al. Performance of the Steno type 1 risk engine for cardiovascular disease prediction in Italian patients with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30:1813–9.
- Visseren FLJ, Smulders MacHF, Carballo YM, Koskinas D, Bäck KCM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal.* 2021;42:3227–337.
- Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet.* 2018;391:541–51.
- Sjölander M, Carlberg B, Norberg M, Näslund U, Ng N. Prescription of Lipid-Lowering and Antihypertensive Drugs Following Pictorial Information About Subclinical Atherosclerosis: A Secondary Outcome of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2021:4.
- Amor AJ, Ortega E, Giménez M, Cofán M, Blanco J, Pané A, et al. Endocrinología Diabetes y Nutrición Prevalence and factors associated with statin use in high-risk patients with type 1 diabetes from a specialized diabetes unit. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019;66:512–9.