

DIABETES MELLITUS

Prevención e intervención precoz de complicaciones

Prevention and early intervention for complications

Sharona Azriel Mira

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid

Resumen

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más frecuente en la infancia y adolescencia, que está sufriendo un incremento notable de la incidencia tanto de la DM tipo 1 (DM1) como de la DM tipo 2 (DM2). La DM2 representa aproximadamente el 90% de los casos en adultos, pero la DM1 es la más frecuente en la etapa infantil y puberal. El mayor problema lo constituye el ritmo de crecimiento de la DM. Las previsiones para las próximas décadas debido al incremento mundial de la obesidad y la vida sedentaria, calculan proporciones pandémicas de DM2, incluso en las primeras etapas de la vida. Para el 2030 se prevé que uno de cada 10 adultos tendrá DM. Esto supone un enorme impacto en la salud pública, siendo considerada por la Organización Mundial de la Salud como la primera enfermedad no transmisible, no infecciosa y de graves consecuencias para la salud mundial. La DM representa la primera causa de ceguera, tratamiento sustitutivo renal (diálisis/trasplante) y amputación no traumática en los países occidentales; y se asocia a las enfermedades cardiovasculares como primera causa de muerte. A pesar de los avances terapéuticos de las últimas décadas, los pacientes con DM siguen teniendo un exceso de morbimortalidad. Todas estas complicaciones tienen relación con el tiempo de evolución de la enfermedad y su control inadecuado. Pero el impacto de la hiperglucemia no es el único factor determinante para la aparición de dichas complicaciones crónicas, si no que en su desarrollo intervienen también otros factores de riesgo, como son la hipertensión arterial, la dislipidemia y el tabaquismo, fundamentalmente. El control de la hiperglucemia y del resto de factores de riesgo ha demostrado ser capaz de reducir la incidencia de las complicaciones microvasculares y macrovasculares, pero es necesario un abordaje integral del conjunto de los factores de riesgo. Dado que estos factores de riesgo se pueden

iniciar en la infancia y adolescencia, son necesarias estrategias de prevención y medidas terapéuticas desde fases tempranas que hayan demostrado beneficios en la reducción de las complicaciones.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is one of the most frequent chronic diseases among young people, with an increased incidence of both type 1 DM (DM1) and type 2 DM (DM2). DM2 represents 90% of cases. But the biggest problem is the rate of growth. The forecasts for the next decades due to the worldwide increase in obesity and sedentary life, calculate pandemic proportions of DM2, even in the first stages of life. By 2030, one in 10 adults is expected to have DM. This has an enormous impact on public health, being considered by the World Health Organization as the first non-communicable, non-infectious disease with serious consequences for world health. DM represents the leading cause of blindness, renal replacement therapy (dialysis / transplantation) and non-traumatic amputation in Western countries; and it is associated with cardiovascular diseases as the first cause of death. Despite the therapeutic advances in recent decades, patients with DM continue to experience excess morbidity and mortality. All these complications are related to the time of evolution of the disease and its inadequate control. But the impact of hyperglycemia is not the only determining factor for the appearance of these chronic complications, but other risk factors also intervene in their development, such as arterial hypertension, dyslipidemia and smoking, mainly. Controlling hyperglycemia and other risk factors has been shown to be capable of reducing the incidence of microvascular and macrovascular complications, but a comprehensive approach to all risk factors is necessary. Given that these risk factors can begin in childhood and adolescence, prevention strategies and therapeutic measures are necessary from

the early stages that have shown benefits in reducing complications.

Incidencia de la DM y de sus complicaciones: ¿hasta dónde vamos a llegar?

La DM es una de las enfermedades con mayor impacto socio-sanitario, no sólo por su alta prevalencia, sino también por las complicaciones crónicas que causa con la consiguiente disminución en la calidad de vida de los sujetos que la padecen, así como la pérdida de años de vida productiva y años de vida potencial a consecuencia de las complicaciones o de la mortalidad. La incidencia tanto de la DM1 y sobre todo de manera más llamativa de la DM2, está aumentando a nivel mundial en las últimas décadas, con variaciones geográficas y según las poblaciones y etnias ⁽¹⁾. Este incremento exponencial de la DM2 surge paralelamente a la pandemia mundial de la obesidad, relacionada con los cambios en el estilo de vida y adquisición de hábitos más occidentales como el sedentarismo o la dieta poco equilibrada. Por lo que para prevenir el desarrollo de DM2 es prioritario incidir en el origen: en la obesidad. Las autoridades de salud pública deberían implementar estrategias contra la obesidad en todas las etapas de la vida, especialmente en el período infantil. La prevención de la DM2 y de muchas otras afecciones exige por tanto, la adopción de una perspectiva que abarque todo el ciclo vital. En la fase más temprana del ciclo, cuando se inician los hábitos alimentarios y de actividad física y cuando la regulación del equilibrio energético se puede programar para el futuro a largo plazo, existe un período crítico en el que se puede intervenir con miras a mitigar el riesgo de padecer obesidad y DM2 en años posteriores. Aunque no es posible prevenir la DM1 con los conocimientos que tenemos actualmente, sí podemos evitar el desarrollo de las complicaciones crónicas vasculares y la muerte prematura que pueden ser consecuencia de cualquier tipo de DM.

La enfermedad arteriosclerótica es la causa primordial de morbimortalidad en la DM: hasta un 80% de los pacientes con DM fallecerá por esta razón (un 75% por aterosclerosis coronaria; un 25% por enfermedad cerebrovascular o arterial periférica), y en un porcentaje similar (75%), las complicaciones cardiovasculares suponen el motivo más común de hospitalización.

El impacto del aumento en la incidencia de DM se refleja asimismo en la tasa de complicaciones crónicas vasculares, siendo más frecuentes en aquellos pacientes cuyo diagnóstico de hiperglucemia se lleva a cabo en la niñez o adolescencia ⁽²⁾. De ahí la necesidad de un cribado temprano de las comorbilidades y actuación terapéutica precoz para evitar su aparición. Una vez establecidas, es necesario enlentecer su progresión o empeoramiento con las medidas farmacológicas oportunas.

Los jóvenes con DM2 desarrollan más frecuentemente y precozmente complicaciones crónicas microvasculares como retinopatía, enfermedad renal y neuropatía periférica, y macrovasculares como enfermedad cardiovascular, que aquellos con DM1. El proceso aterogénico se inicia desde etapas tempranas y de manera más acelerada en estos adolescentes ⁽²⁾. Además la coexistencia de hipertensión arterial (HTA), sobrepeso u obesidad y dislipidemia, también es más prevalente en los jóvenes con DM2. La presencia de comorbilidades contribuye a empeorar su pronóstico cardiovascular a largo plazo y su calidad de vida. Por otro lado, es destacable que los jóvenes con DM2 tienen un deterioro más rápido de la función de la célula beta pancreática que los sujetos que desarrollan la enfermedad más tardíamente. La mayor duración de la exposición o carga hiperglucémica condiciona asimismo un efecto pernicioso a nivel vascular que predispone a los pacientes a presentar eventos cardiovasculares, enfermedad renal y complicaciones retinianas prematuramente ^(3,4).

La mayor predisposición a padecer complicaciones vasculares de los jóvenes con DM obliga a mantener desde el principio una actitud terapéutica estricta optimizando al máximo el control glucémico y el resto de los factores de riesgo con un abordaje integral y multifactorial ^(3,4).

La tasa de mortalidad es claramente más alta en los pacientes con DM1 en todas las etapas de la vida, frente a los sujetos sanos de la misma edad y sexo. En un estudio epidemiológico realizado en Suecia basándose en su registro nacional de DM, donde se incluyeron más de 27.000 pacientes con DM1 y 135.000 controles muestreados de la población general, se confirmó el exceso de mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, eventos cardiovasculares, fallo cardíaco y fibrilación auricular en pacientes con DM1 ⁽⁵⁾. Aquellos niños que debutaron con menos de 10 años tenían mayor riesgo de morbimortalidad frente a los que fueron diagnosticados después de la primera década. Desarrollar DM1 en los primeros 10 años, condicionaba una pérdida de vida de 17,7 años para mujeres y de 14,2 años para varones respecto a los controles.

En las últimas décadas, debido a los avances experimentados en el cuidado preventivo, en las pruebas diagnósticas, tratamientos farmacológicos y procedimientos de revascularización percutáneos y quirúrgicos que reciben los pacientes con DM, así como en el uso más generalizado de fármacos (antidiabéticos, estatinas, antihipertensivos y antiagregantes plaquetarios), se han reducido de manera significativa las complicaciones crónicas diabéticas ^(6,7). El mayor descenso se ha producido en los eventos cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio y los accidentes cerebrovasculares, en las amputaciones de miembros inferiores así como

en el fallecimiento por descompensaciones agudas hiperglucémicas. También ha disminuido la frecuencia de la enfermedad renal crónica diabética, pero en menor proporción que las demás complicaciones. Estos resultados han sido refrendados en un estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos, llevado a cabo a través de datos extraídos del *National Health Interview Survey*, *National Hospital Discharge Survey*, *U.S. Renal Data System*, y del *U.S. National Vital Statistics System* durante el año 2000 ⁽⁶⁾. Al mismo tiempo que las mejores y novedosas estrategias terapéuticas han contribuido a reducir la morbimortalidad cardiovascular en la población con DM, emergen otras complicaciones que han ido aumentando en frecuencia como las patologías tumorales, los procesos neurodegenerativos, las infecciones y los trastornos del estado de ánimo, con un impacto negativo en la salud de los pacientes ⁽⁷⁾.

¿Podemos evitar las complicaciones crónicas secundarias a la DM antes de llegar a un punto de no retorno?

La cuestión de cómo prevenir las complicaciones tardías antes de llegar al punto de no retorno e incidir positivamente en el futuro de los pacientes con DM desde edades tempranas es crucial y debería plantearse como objetivo de cualquier estrategia global terapéutica. El pronóstico funcional del paciente con DM depende en gran medida del control estricto de la glucemia, desde el diagnóstico mismo de la enfermedad, la detección y el tratamiento de las complicaciones tardías. La prevención es fundamental, ya que, si se logra un control eficiente de la glucemia, el impacto será determinante en la intensidad y en el tiempo de aparición de las complicaciones.

El principal mecanismo etiopatogénico reconocido para el desarrollo de complicaciones microvasculares en los pacientes con DM1 es la exposición prolongada a la hiperglucemia, de la misma manera que dicha exposición se considera la causa más importante para la aparición de aterosclerosis precoz y complicaciones macrovasculares ⁽⁸⁾. Además, la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con DM1 es la enfermedad cardiovascular, con un riesgo medio de 3-5 veces respecto a la población general. A pesar de que la hiperglucemia no puede explicar todo el proceso aterosclerótico, sí se ha demostrado que un buen control de la misma reduce el riesgo de eventos cardiovasculares. La terapia intensiva se considera el patrón oro recomendado para conseguir un buen control metabólico y reducir las complicaciones a largo plazo en los pacientes con DM1 ^(3,4). Estudios epidemiológicos y prospectivos avalan que el tratamiento precoz intensivo antihiperglucemiante es capaz de reducir el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares. Existe una relación continua entre el control de la glucemia y la incidencia y progresión de las microangiopatías. La HTA y el

tabaquismo tienen también un efecto adverso sobre las complicaciones microvasculares. El *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) es el ensayo clínico más importante realizado en pacientes con DM1 y permitió demostrar la eficacia de una pauta intensiva de control glucémico para frenar la aparición de las complicaciones microangiopáticas. Entre 1983 y 1993 se asignó aleatoriamente a 1441 pacientes con DM1 a una cohorte de terapia intensiva que incluía pauta de múltiples dosis de insulina o terapia con infusor continuo subcutáneo de insulina, o a una de tratamiento convencional. Los participantes tenían entre 20 y 34 años, con una antigüedad de la diabetes de 2-10 años, sin signos de retinopatía diabética ni historia previa de enfermedad cardiovascular, HTA o dislipidemia. La media de seguimiento fue de 6,5 años. El grupo de terapia intensiva presentó un promedio de hemoglobina glicosilada (HbA1c) del 7,4% y el grupo convencional, del 9,1%. Una vez terminado el DCCT, todos los pacientes fueron tratados de acuerdo a la evidencia de sus correspondientes sistemas sanitarios. El 93% de ellos fueron seguidos por el *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study* (EDIC) durante 11 años, siendo los valores promedios de HbA1c finales del 8 y el 8,2%, respectivamente ⁽⁸⁾. Se incluyeron 1375 personas de las cuales el 95% estaban en tratamiento intensivo, el 75% de los del grupo convencional original pasaron al tratamiento intensivo. En el estudio DCCT, se confirmó una reducción de las complicaciones microvasculares (retinopatía, enfermedad renal y neuropatía) del 34-76% en los pacientes con DM1 tratados con terapia intensiva frente al grupo de tratamiento convencional. Durante el seguimiento, en el grupo de terapia intensiva se registraron 46 episodios en 31 pacientes, frente a los 98 en 52 pacientes del grupo convencional. La terapia intensiva redujo el riesgo de ECV en un 42% y el riesgo de IAM no fatal, ACV o muerte cardiovascular en un 57%. El descenso de la HbA1c registrado durante el DCCT se asoció significativamente con la mayoría de los efectos beneficiosos sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). El estudio DCCT-EDIC pone de manifiesto que una terapia intensiva en los pacientes con DM1 tiene importantes efectos beneficiosos en la incidencia de las complicaciones micro y macrovasculares ⁽⁸⁾. La extensión del DCCT demuestra que los beneficios del tratamiento intensivo al inicio de la enfermedad tienen efectos perdurables en el posterior riesgo de ECV, aunque luego el control o la política de tratamiento sean menos estrictos. El control metabólico de los primeros años de la DM1 incide posteriormente en la mortalidad por todas las causas. Además, altera el curso clínico de la enfermedad renal proteinúrica y de la enfermedad renal terminal ⁽⁹⁾, así como de las complicaciones retinianas. Los efectos beneficiosos de una terapia intensiva al inicio se manifiestan también al cabo de 13-14 años para la neuropatía diabética. Estos resultados positivos sobre la relevancia del control glucémico en las fases iniciales de la enfermedad

han sido confirmados en otros estudios. El tiempo ha demostrado ser un factor crítico. Una de las posibles explicaciones es la “teoría de la impregnación metabólica o memoria metabólica”, que postula que una exposición a valores cercanos a la normoglucemia podría evitar la síntesis de productos glicosilados (AGE) implicados en la génesis de la ECV⁽⁸⁾.

Resultados similares se obtuvieron en el UKPDS en pacientes con DM2, en los que un descenso de la HbA1c del 0,9% en los sujetos con tratamiento intensivo frente al grupo con tratamiento convencional (7,0% frente a 7,9%) provocaba una reducción del 25% en el conjunto de las complicaciones microvasculares⁽¹⁰⁾. Tras su finalización, el mejor control glucémico observado en los pacientes del grupo de tratamiento intensivo se diluyó el primer año y a los 5 años ya no había diferencias entre los grupos originales. A los 10 años las diferencias en las complicaciones de la DM y las complicaciones microvasculares se mantuvieron entre los grupos; es decir, aquellos que durante el estudio UKPDS llevaron un tratamiento intensivo para controlar la glucemia presentan en la fase post-estudio menos eventos, a pesar de que ambos grupos ya no presentan diferencias en cuanto al control de la glucemia. Lo más destacable del seguimiento es que durante los diez años posteriores, surgen diferencias significativas en cuanto a resultados en infarto de miocardio y mortalidad total. No se observaron diferencias significativas en la reducción de riesgo en el ictus o de enfermedad vascular periférica. No existió un efecto sostenido de los beneficios obtenidos durante su fase del control estricto de la tensión arterial. Por tanto, los efectos positivos beneficiosos de una intervención precoz sobre la glucemia persisten a pesar de que sus controles se igualen con el paso del tiempo. Además, tras varios años de seguimiento aparecieron diferencias en cuanto a complicaciones macrovasculares y mortalidad total, que no se vieron durante la duración del UKPDS⁽¹⁰⁾. Por el contrario, el control de la tensión arterial debe seguir siendo estricto de forma constante para que persistan los beneficios. En un metaanálisis de ensayos clínicos de resultados cardiovasculares en pacientes con DM2, se objetivó que el control estrecho glucémico se asociaba a una reducción significativa del 17% de presentar infarto agudo de miocardio y del 20% de enfermedad renal, pero no se asoció a reducción de mortalidad⁽¹¹⁾. Por el contrario, sí se ha demostrado la eficacia de la aplicación de una intervención terapéutica integral en los pacientes con DM2. El estudio STENO-2 después de 21 años de haber finalizado, ha confirmado que la estrategia terapéutica intensiva con la combinación de múltiples fármacos y modificación de los hábitos de vida, en pacientes con DM2, produce beneficios mantenidos sobre las complicaciones vasculares y sobre las tasas de mortalidad de cualquier causa y de origen cardiovascular⁽¹²⁾. Por tanto, es beneficioso para todos los pacientes con DM un manejo multifactorial, integral e intensivo, teniendo

en cuenta todas las comorbilidades desde las fases iniciales del diagnóstico, perdurando los beneficios de morbilidad cardiovascular en el tiempo. Pero la realidad es que un escaso porcentaje de pacientes logran alcanzar los estrictos objetivos de control recomendados por las guías. Las causas son múltiples. Unas achacables al propio paciente: incumplimiento terapéutico. Otras al equipo sanitario: inercia terapéutica. El retraso en la optimización del control glucémico en un paciente con DM2 en el primer año tras el diagnóstico se asocia a riesgo futuro de complicaciones micro y macrovasculares, y valores de HbA1c superiores a 7% se asocian a su vez a un exceso de mortalidad⁽¹³⁾. Por lo que se debería recomendar conseguir niveles de HbA1c inferiores a 6.5% como objetivo terapéutico desde el diagnóstico. Asimismo el retraso en la intensificación del control glucémico aumenta el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares⁽¹⁴⁾.

Pero a pesar del tratamiento intensivo en la DM1, existen necesidades no cubiertas

El objetivo del tratamiento de la DM1 es conseguir un control glucémico lo más próximo a la normalidad sin hipoglucemias desde el debut de la enfermedad, para evitar el desarrollo de las complicaciones crónicas y conseguir una buena calidad de vida de los pacientes. El curso clínico de esta enfermedad autoinmune ha presentado un cambio sustancial en las últimas décadas gracias a la generalización de la terapia intensiva y al desarrollo de la misma, con la incorporación de nuevas insulinas con perfiles más fisiológicos, y de nuevas tecnologías, que permiten una administración de insulina más flexible y adaptada a las necesidades de los pacientes facilitando la monitorización, así como la comunicación y el seguimiento por parte del personal sanitario. El objetivo de HbA1c debe individualizarse en cada paciente según sus características, enfermedades asociadas, expectativas y recursos. A pesar de todos los avances terapéuticos de los últimos años, son pocos los pacientes con DM1 que consiguen los objetivos de control deseados, de tal manera que se estima que en torno a un 80% aproximadamente presentan niveles de HbA1c superiores al 7%⁽¹⁵⁾. Incluso se ha objetivado en varios registros internacionales que en un porcentaje elevado de pacientes presentan valores de HbA1c que superan el umbral del 9%. Otro problema frecuente observado con los regímenes terapéuticos intensivos es el elevado riesgo de hipoglucemias sintomáticas y asintomáticas, eventos graves, así como la variabilidad glucémica⁽¹⁵⁾. La ganancia ponderal es otra de las complicaciones del tratamiento insulínico intensivo, de tal manera que la obesidad se ha convertido en un problema muy prevalente en los niños y adolescentes con DM1. En el registro T1D Exchange en EEUU, la prevalencia de sobrepeso en los mayores de 25 años se estimó en un 40% y de obesidad en un 30%⁽¹⁵⁾. Además

ese incremento de peso se acompañaba de mayor frecuencia de HTA, de alteraciones del perfil lipídico y de otras comorbilidades con repercusión sobre la calidad de vida y condicionando a su vez un mayor riesgo cardiovascular.

Hasta los primeros 13 años después del DCCT, en la rama de pauta insulínica intensiva, se conseguía una reducción de eventos macrovasculares, independientemente del incremento de peso de los participantes⁽¹⁶⁾. Pero posteriormente en los pacientes con mayor ganancia ponderal de la cohorte de tratamiento intensivo (cambio del índice de masa corporal medio de 6 kg/m²), se igualaba el riesgo de ECV al de la rama de terapia convencional. Estos pacientes con sobrepeso/obesidad presentaban otros factores de riesgo cardiovascular y requerían tratamientos adicionales antihipertensivos e hipolipemiantes⁽¹⁶⁾. Estos resultados apoyan la necesidad de fomentar patrones alimentarios cardiosaludables en cada consulta, pérdida de peso si fuera necesario con dietas hipocalóricas y recomendar la práctica de actividad física regularmente, desde las etapas infantiles.

En un estudio basado en datos del registro de diabetes sueco (*Swedish National Diabetes Register*), donde se compararon las tasas de ECV y de mortalidad por todas las causas en pacientes con DM1 frente a controles de la misma edad y sexo, se confirmó durante el seguimiento medio de 10,4 años, un exceso de morbimortalidad en los participantes diagnosticados de DM1⁽¹⁷⁾. Los eventos cardiovasculares y el exceso de mortalidad se asociaban con el mayor número de factores de riesgo de los pacientes con DM1. De tal manera que en aquellos pacientes con 5 factores de riesgo no optimizados, el riesgo de mortalidad por todas las causas era 7 veces mayor que los controles, 12 veces más el riesgo de presentar un IAM fatal o no fatal y un accidente cerebrovascular fatal o no fatal, y 15 veces más el riesgo de hospitalización por fallo cardíaco. Estos resultados confirman la prioridad de optimizar en los pacientes con DM1 todos los factores de riesgo según las recomendaciones de las guías actualizadas. Pero incluso el riesgo para IAM e insuficiencia cardiaca era significativamente mayor respecto a los controles no diabéticos cuando los pacientes DM1 no presentaban ningún factor de riesgo cardiovascular o estaban bajo control⁽¹⁷⁾.

Dado que la mayoría de las personas con DM1 no consiguen alcanzar los objetivos de control glucémico deseados, se ha planteado como posibilidad clínica asociar fármacos que son empleados en DM2. Además, el aumento de peso y la hipoglucemia son frecuentes en las pautas intensivas, lo que puede contribuir a un bajo cumplimiento de metas de HbA1c en estos pacientes. El uso de terapia adyuvante con agonistas del receptor de GLP-1 (ARGLP-1) e inhibidores del sodio-gluco-transportador tipo 2 (ISGLT-2), brindaría la oportunidad de imitar más de

cerca la fisiología pancreática normal, y contrarrestar otros mecanismos fisiopatológicos diferentes a la insulinopenia; contribuyendo de esta manera a lograr un mejor control metabólico y expectativa de vida. Siendo el objetivo del tratamiento de la DM1, no solo la mejoría de la HbA1c, estos tratamientos complementarios también pueden resultar beneficiosos para disminuir la dosis diaria total de insulina, la variabilidad glicémica, el peso corporal, optimizar el control sin mayor riesgo de hipoglucemia y disminuir también las excursiones glucémicas postprandiales, que suponen un gran reto en el tratamiento de la DM1^(18,19). Se ha considerado a la metformina como un fármaco eficaz en asociación a la insulino terapia. Aunque los resultados no son muy prometedores en cuanto a eficacia glucémica, ha demostrado reducción de requerimientos de insulina diarios y de peso⁽¹⁸⁾. Si bien la adición de metformina no mejora el control metabólico en niños y adolescentes, sí logra disminuir la dosis de insulina y el IMC de forma significativa, que no es un resultado menor en jóvenes con DM1, especialmente en aquellos que presentan sobrepeso y síndrome metabólico. En el ensayo clínico REMOVAL⁽²⁰⁾, la combinación de metformina a dosis de 1000 mg/12 horas frente a placebo, solo demostró beneficios en la reducción de los niveles de LDL-colesterol y de peso. En cuanto a los ISGLT-2, los estudios publicados hasta la fecha que comparan el efecto de esta terapia en el control metabólico de los pacientes con DM1 frente a placebo, todos realizados en adultos, muestran resultados prometedores, en cuanto a la disminución de los niveles de HbA1c, del IMC, tensión arterial y dislipidemia, así como la reducción de las dosis totales de insulina. También se ha publicado efectos beneficiosos en la actividad inflamatoria del tejido graso visceral. En cuanto a los efectos adversos, los pacientes tienen un riesgo incrementado de desarrollar cetoacidosis diabética incluso en rango euglicémico. Es necesario seleccionar adecuadamente el perfil de pacientes candidatos, realizando adiestramiento para resolver situaciones agudas intercurrentes con suspensión del fármaco en tales circunstancias y monitorizar de forma regular la cetonemia. Actualmente en la Unión Europea está autorizado el uso de dapagliflozina a dosis de 5 mg/d asociada a insulino terapia en pacientes con DM1 mayores de 18 años, con un control glucémico subóptimo y sobrepeso. En cuanto a los ARGLP-1, en DM1 solo se han publicado estudios con liraglutida y exenatida diaria. Los pocos estudios disponibles, todos en adultos, parecen confirmar que su uso como terapia adyuvante está asociado a una discreta reducción de HbA1c y de peso así como de dosis de bolos de insulina⁽²¹⁾. Todavía no existe una indicación formal para pacientes con DM1.

En cuanto a los beneficios demostrados en múltiples estudios de cardio y nefroprotección de los ARGLP-1 e ISGLT-2, no disponemos de evidencia actualmente en población con DM1, por lo que los efectos de reducción de morbimortalidad cardiovascular y renal

no son extrapolables⁽¹⁹⁾. Es cierto que dapaglifozina ha demostrado ser eficaz en reducción de fallo cardíaco con fracción de eyección reducida y de progresión de enfermedad renal en pacientes no diabéticos. Dado que los individuos con DM1 se caracterizan por un exceso de morbimortalidad cardiovascular y de enfermedad renal, la adición de estos tratamientos podría ser una alternativa muy prometedora más allá del control glucémico y de los factores de riesgo debido a sus múltiples efectos pleiotrópicos⁽¹⁹⁾.

¿Cómo debemos actuar para prevenir las complicaciones crónicas tardías?

Para prevenir el desarrollo de complicaciones crónicas en la DM, es fundamental seguir las recomendaciones de práctica clínica elaboradas por las sociedades científicas, realizando un cribado sistemático de las complicaciones vasculares y de los factores de riesgo a partir de los 11 años con 2-5 años de duración de la DM, con la periodicidad marcada por las guías⁽²²⁾. Es necesario intensificar el tratamiento desde el diagnóstico, buscando un objetivo de control lo más cercano a la normoglucemia, minimizando el riesgo de hipoglucemias y de aumento ponderal. Para ello en los pacientes con DM1, se recomiendan los análogos de insulina basales y prandiales con perfiles más fisiológicos así como los sistemas de infusión continua de insulina subcutánea. La monitorización continua de glucosa (intermitente o a tiempo real) forma parte del tratamiento intensivo, y en caso de no estar disponible o accesible, se recomienda automonitorización de glucosa capilar diaria al menos 6 veces al día.

El manejo de los sujetos con DM2 se llevará a cabo igualmente según las guías actualizadas de una manera individualizada. En los niños y adolescentes con DM2, está muy limitada la farmacopea antihiperglucemiante. Por lo que a partir de los 18 años, puede ser necesario replantearse el tratamiento farmacológico, priorizando el uso de fármacos que hayan demostrado mayor eficacia junto con pérdida de peso, un buen perfil de seguridad, efectos beneficiosos a nivel cardíaco y renal y con un riesgo bajo de hipoglucemias. Incidir en alcanzar el peso ideal deber ser una meta en todos los pacientes con DM independientemente de la etiología. Se deberán aplicar modificaciones en el estilo de vida así como fármacos antiobesidad si fuera preciso. Recientemente se ha autorizado el uso de liraglutida 3.0 mg en niños mayores de 12 años con obesidad. Las estrategias de control de todos los factores de riesgo se suman a la optimización de la hiperglucemia. El objetivo del tratamiento de los pacientes con DM deber ser por tanto, un abordaje integral y precoz de todas las comorbilidades, con las medidas farmacológicas oportunas que hayan demostrado eficacia en la reducción de micro y macroangiopatías, sin olvidar la necesidad de mantener en todo momento un normopeso. Estas estrategias de control estricto deberán iniciarse desde el debut de la enfermedad,

incluso en edades tempranas, para que a medio y largo plazo se traduzcan en una mejor calidad de vida, libre de enfermedades y en una mayor supervivencia. Todos los médicos responsables del cuidado de los pacientes con DM tenemos la obligación de emplear las mejores terapias farmacológicas, aquellas que hayan demostrado cardio y nefroprotección, y reducir la morbimortalidad cardiovascular. Un control intensivo y global a tiempo logrará un futuro mejor, libre de complicaciones crónicas en todos los pacientes con DM.

Conflictos de intereses

La autora declara no tener conflictos de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Jinli Liu, Zhen-Hu Ren, Hua Qiang, Jine Wu, Mingwang Shen, Lei Zhang, Jun Lyu. Trends in the incidence of diabetes mellitus: results from the Global Burden of Disease Study 2017 and implications for diabetes mellitus prevention. *BMC Public Health* 2020; 20:1415-27.
2. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D'Agostino R Jr, Dolan L, Imperatore G, Linder B, Lawrence JM, Marcovina SM, Mottl AK, Black MH, Pop-Busui R, Saydah S, Hamman RF, Pihoker C; SEARCH for Diabetes in Youth Research Group. Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes diagnosed during Childhood and adolescence with complications during Teenage Years and Young Adulthood. *JAMA*. 2017; 317(8):825-35.
3. Graves LE, Donaghue KC. Management of diabetes complications in youth. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019; 10: 2042018819863226.
4. Graves LE, Donaghue KC. Vascular Complication in Adolescents with Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol* 2020; 11: 370. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00370>.
5. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, 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.
6. Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1514-23.
7. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019; 62:3-16.

8. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014; 37:9-16.
9. DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2366-76.
10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1577-89.
11. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009; 373:1765-72.
12. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016; 59: 2298-307.
13. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019; 42: 416-26.
14. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14: 100-10.
15. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther*. 2019; 21:66-72.
16. Purnell JQ, Braffett BH, Zinman B, et al; DCCT/EDIC Research Group. Impact of Excessive Weight Gain on Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2017; 40: 1756-62.
17. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Range of Risk Factor Levels: Control, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2017; 135:1522-31.
18. Bode BW, Garg SK. The emerging role of adjunctive noninsulin antihyperglycemic therapy in the management of type 1 diabetes *Endocr Pract*. 2016; 22(2): 220-30.
19. Snaith JR, Holmes-Walker DJ, Greenfield JR. Reducing Type 1 Diabetes Mortality: Role for Adjunctive Therapies? *Trends Endocrinol Metab* 2020; 31: 150-64.
20. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al; REMOVAL Study Group. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 597-609.
21. Wang W, Liu H, Xiao S, Liu S, Li X, Yu P. Effects of Insulin Plus Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in Treating Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis *Diabetes Ther*. 2017; 8:727-38.
22. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents *Pediatr Diabetes*. 2018; 19 Suppl 27:262-74.