



---

# ABORDAJE DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON DIABETES

---

**Autora:** Sara Hernández Luis

**Tutora:** Cristina Crespo Soto



---

**Universidad de Valladolid**

FACULTAD DE MEDICINA DE VALLADOLID – CURSO 2023/24

# ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	3
2.1.Diabetes tipo 2.....	4
2.2.GLP-1.....	4
2.3.Receptor e inhibidor SGLT-2.....	5
2.4.Comparación entre iSGLT2 y agGLP1.....	8
2.5.Riesgo cardiovascular y diabetes.....	8
2.5.1. ¿Por qué aumenta el riesgo cardiovascular en las personas con diabetes.....	9
2.5.2. Estratificación del riesgo cardiovascular en diabéticos.....	10
3. OBJETIVOS.....	11
4. MATERIAL Y METODOS.....	11
5. RESULTADOS.....	14
6. DISCUSIÓN.....	16
7. CONCLUSIONES.....	17
8. BIBLIOGRAFIA.....	18
9. ANEXOS.....	20

# 1. RESUMEN:

## **Introducción:**

La diabetes tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por la resistencia a la insulina y la disminución de la secreción de ella por el páncreas, entre otras. Afecta a más de 400 millones de personas globalmente. Sus factores etiológicos incluyen predisposición genética y factores ambientales, como la obesidad y la inactividad física. En la diabetes tipo 2 se ha demostrado que, a pesar de los esfuerzos terapéuticos por reducir esa carga de glucosa de la sangre, la principal causa de muerte en estos enfermos eran las enfermedades cardiovasculares y no la propia enfermedad en cuestión. Se ha visto que hay una serie de fármacos antidiabéticos que, gracias a sus mecanismos de acción, reducen extraordinariamente el riesgo cardiovascular, y por ello, la morbimortalidad, independientemente de sus propiedades hipoglucemiantes.

## **Objetivos:**

El objetivo principal del trabajo es evaluar el tratamiento antidiabético de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 derivados desde atención primaria a las consultas del H.U. Río Hortega de Valladolid.

Como objetivo secundario, calcularemos el riesgo cardiovascular (RCV) de los pacientes con DM2 derivados desde atención primaria a las consultas del H.U. Río Hortega de Valladolid.

## **Metodología:**

Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de 52 pacientes con DM2 derivados desde atención primaria a las consultas del H. U. Río Hortega de Valladolid desde octubre de 2022 hasta diciembre de 2022.

## **Resultados:**

De los 52 pacientes: 16 estaban en tratamiento con un inhibidor del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2), 5 estaban usando agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (agGLP1) y solo 4 en tratamiento combinado (iSGLT2 + agGLP1). Además de toda nuestra muestra solo 3 pacientes presentaban un riesgo cardiovascular moderado, 22 estaban dentro de riesgo alto, de los cuales 5 estaban siendo tratados con iSGLT2, 2 con agGLP1 y solo 3 en tratamiento combinado. Por último, de los 27 pacientes que se les clasificó dentro del grupo de muy alto riesgo, 11 estaban con iSGLT2, 3 con agGLP1 y solo uno en tratamiento combinado.

## **Conclusiones:**

Pese a las evidencias tan abrumadoras cardiovasculares, cerebrovasculares y renales entre otras ya demostradas de los iSGLT2 y de los agGLP1 reduciendo considerablemente la morbimortalidad en los enfermos de Diabetes Mellitus tipo 2, más de la mitad de los pacientes de nuestro estudio (27/52) estaban usando otros antidiabéticos a pesar de tener todos un RCV considerable. No obstante, aunque la mitad de la muestra tenían obesidad (IMC>30), solo 5 se beneficiaban de los efectos de los agGLP1 sobre el peso.

## **2. INTRODUCCIÓN**

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia en el mundo, aproximadamente 463 millones de adultos sufren esta enfermedad, de los cuales la mitad no saben que la padecen. Hoy en día, varios factores están influyendo en que se estime para el año 2025 más de 600 millones de personas en el mundo con DM tipo 2, esta predicción se debe al aumento de la obesidad, el sedentarismo y la esperanza de vida en la población. Esta enfermedad permanece infradiagnosticada. La DM2 produce un desajuste en los niveles de glucosa en sangre (glucemia) debido a un proceso fallido de nuestro organismo al captarla para procesos fisiológicos de nuestro cuerpo. Esto conlleva un aumento patológico de la glucosa en sangre que prolongado en el tiempo da lugar a muchas enfermedades; entre ellas, enfermedades cardiovasculares, que es la causa más frecuente de fallecimiento en estos pacientes, más que la hiperglucemia por sí misma, usualmente en forma de insuficiencia cardíaca (IC), en el contexto del paciente con obesidad y sus complicaciones, como apnea del sueño entre otras.

Históricamente, a pesar de que los pacientes con DM2 tienen una elevada morbimortalidad cardiovascular, el objetivo a perseguir del personal sanitario hacia estos enfermos ha sido siempre enfocado en el control y seguimiento de los niveles de glucemia (enfoque glucocéntrico). Sin embargo, se ha demostrado que el control estricto de la glucemia no es proporcional a la disminución del riesgo cardiovascular en la DM2, siendo la mayoría de fallecimientos causada por esta patología (cardiovascular). Es por ello que actualmente se está cambiando el enfoque y se están utilizando fármacos que no solo se encargan del control de la glucemia, sino que han demostrado reducir el peso, la presión arterial y, finalmente los episodios cardiovasculares (CV), como son los inhibidores del correceptor sodio glucosa tipo2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor de GLP1 (agGLP1). A pesar de la evidencia científica claramente demostrada, muchos de estos pacientes siguen sin estar tratados con estos fármacos.

El objetivo de nuestro estudio es revisar los tratamientos pautados a los pacientes derivados de atención primaria y estratificar el riesgo cardiovascular de la muestra a estudio. Los fármacos en los que más hincapié haremos serán los inhibidos del receptor SGLT2 y los agonistas del receptor GLP1 y como ayudan a reducir el riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes.

## **2.1. Diabetes tipo 2**

La diabetes mellitus tipo 2 es un problema a nivel mundial; pues su prevalencia está en aumento, representando el 80-90% de todos los enfermos con diabetes.

Aparece generalmente en edades adultas, asociada a la obesidad y a estilos de vida poco saludables. Es una enfermedad potencialmente prevenible y con un diagnóstico muy precoz, reversible. El desajuste metabólico de esta patología es multifactorial, entre las que destaca mayoritariamente la incapacidad del páncreas de producir insulina y a la respuesta disminuida de los receptores de esta hormona en los tejidos a captarla. Sea cual fuere la causa etiológica, el resultado final es el aumento permanente de la glucemia en la sangre, con las consecuencias que ello implica.

## **2.2. GLP-1**

Se ha visto que la ingesta oral de comida produce la estimulación de un pico mayor de insulina que su administración proporcional endovenosa. Esto es debido al efecto de las incretinas [1], entre ellas la glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Esta incretina es un péptido gastrointestinal sintetizada en las células L del intestino delgado en respuesta al paso de nutrientes por el tubo digestivo y esto hace que estimule directamente la secreción de insulina mediante su interacción con un receptor específico de la célula beta, y es responsable del 50-60% de la insulina secretada tras la ingesta.

Su efecto insulínico está en sintonía con la glucemia, es decir, aunque haya concentraciones no fisiológicas de GLP-1, no se generan hipoglucemias, ya que se mantiene el efecto paracrino que hace la insulina y la somatostatina (ambas estimuladas por GLP-1) sobre el glucagón, preservando el efecto de este ante una hipoglucemia. Cabe mencionar el efecto trófico que ejerce sobre las células de los islotes pancreáticos, e inhibir la liberación de glucagón postprandial.

Otros efectos beneficiosos demostrados de esta incretina extrapancreáticos son el alargamiento del vaciado gástrico, evitando picos hiperglucémicos que se producen tras la ingesta. Otra acción a destacar es la que ejerce sobre el sistema nervioso, ya que induce sensación de saciedad más precoz y disminuye el apetito. Sobre el sistema nervioso autónomo potencia mediante la inervación vagal pancreática los efectos de GLP-1 y por ende, la secreción de insulina.

Las incretinas tienen excelentes características que las hacen útiles en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 puesto que en estos pacientes se ha demostrado una disminución de los niveles de GLP-1. Para hacer frente a la disminución de la secreción de esta incretina en los enfermos con diabetes y dado los beneficios que aportan, se han diseñado una familia de fármacos que reproducen la acción de los GLP1 endógenos, los llamados agonistas del receptor GLP1[2], que se pueden administrar tanto por vía subcutánea como por vía oral y son resistentes a la degradación por la enzima DPP4, cuya función es la degradación de esta incretina rápidamente tras su secreción (degradación en menos de 2 minutos), por lo que esta permanecerá más tiempo en

circulación prolongando el “efecto incretina”. La duración depende de si son de acción larga o corta, durando de unas horas a varias semanas, reproduciendo así todos los beneficios de GLP1 ya comentados.

Estos fármacos tienen un excelente perfil de seguridad, con riesgo bajo de hipoglucemias y cuyos efectos secundarios más frecuentes son las náuseas (20-50%), vómitos (10-15%) y diarrea (8-15%) pudiendo mejorar las semanas siguientes de comenzar el tratamiento.

Estudios como LEADER [3] y REWIND [3,4] o metaanálisis [5,6,] avalan que en enfermos tratados con estos fármacos han tenido resultados prometedores en los que reducían el riesgo de eventos cardiovasculares mayores entre un 12% y un 14% IC del 95 %: 0,82–0,94;  $p < 0,001$ ) en comparación con el placebo. Aparte, redujo significativamente las muertes por causas cardiovasculares IC 95% (0,81-0,96), muertes por ictus 0,84(0,76-0,93;  $p < 0,001$ ) e infarto de miocardio 0,91 (0,84–1,00;  $p = 0,043$ ). El tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 redujo la mortalidad por todas las causas en un 12% (0,88, 0,83–0,95;  $p = 0,001$ ), así como los ingresos por insuficiencia cardiaca en un 9% (0,91, 0,83 –0,99;  $p = 0,028$ ) y la disminución aterogénica.

Respecto a los beneficios de esta familia de fármacos en la enfermedad renal [7], se ha visto corrección significativa de la tasa de filtración, reducción de la albuminuria en pacientes con macroalbuminuria, disminución de la excreción de creatinina; y por ende, menor progresión a enfermedad renal terminal y muerte atribuibles a causas renales en un 17% (0,83, 0,78–0,89;  $p < 0,001$ ). Todo ello debido principalmente a una reducción de la proteinuria.

### **Fármacos[8]:**

- Dulaglutida (Trulicity).
- Exenatida de liberación prolongada (Bydureon BCise).
- Exenatida (Byetta).
- Semaglutida (Ozempic).
- Liraglutida (Victoza, Saxenda)
- Lixisenatida (Lyxumia)
- Semaglutida (Rybelsus)

### **2.3. Receptor e inhibidor SGLT-2**

El cotransportador sodio-glucosa [1] es un receptor que se encuentra en las células del túbulo proximal del riñón que se encarga de reabsorber parte de la glucosa filtrada junto con sodio. En la diabetes, el papel de este receptor tiene una función muy relevante debido a que su expresión se encuentra aumentada, elevando las cifras de glucemia en sangre (puede alcanzar a recuperar incluso 4 veces más), también eleva la tensión arterial al reabsorber en paralelo sodio unido a agua.

Tiene 3 repercusiones directas sobre el pronóstico del enfermo con diabetes mellitus tipo 2: a) Eleva carga diaria de glucosa al aumentar el umbral de reabsorción. Como consecuencia eleva los requerimientos de antidiabéticos orales y de insulina. Esto se produce en paralelo con el aumento de masa renal (hipertrofia renal); b) el aumento de la reabsorción de glucosa hace que la glucosuria sea menor de la correspondiente al valor de glucemia, disminuyendo el estímulo sobre

el “feed-back” tubuloglomerular de la nefrona distal, produciéndose una vasoconstricción de esta y retrógradamente produciéndose una hiperfiltración, causando una proteinuria; que, mantenida en el tiempo, genera insuficiencia renal crónica, y c) el exceso de glucosa transportado al interior de la célula del túbulo proximal modifica el estado redox de esta, aumentando la producción local de productos con capacidad glucosilativa y activando la producción local de mediadores proliferativos proinflamatorios y profibróticos responsables directos del daño por radicales libres a las células del túbulo proximal. (Imagen 1)

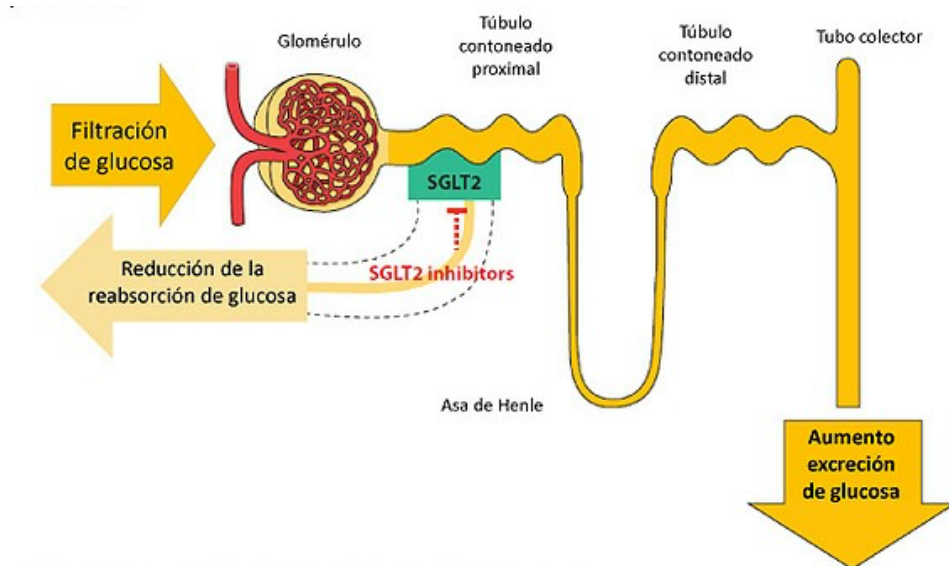


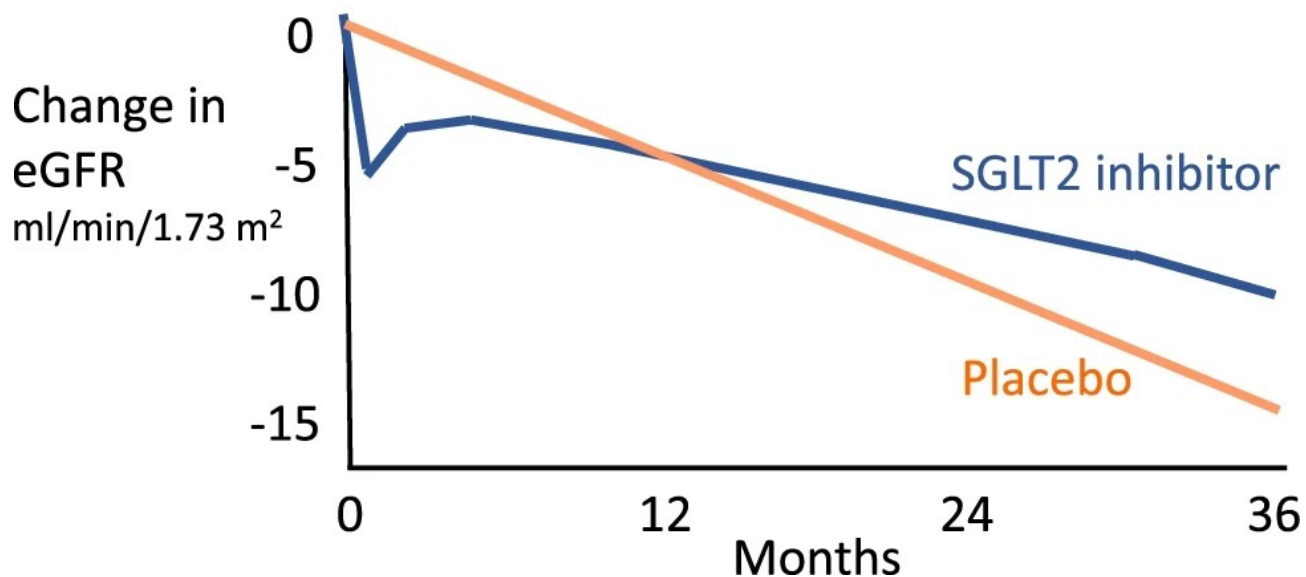
Imagen 1. Localización transportadores SGLT2

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 son una familia de fármacos antidiabéticos relativamente nueva cuyo mecanismo de acción es reducir la reabsorción renal de glucosa e incrementan su eliminación en la orina, disminuyendo así su concentración de glucosa provocando glucosuria. En la clínica, los iSGLT2 han demostrado su capacidad para reducir el daño renal y el rcv de los enfermos con diabetes mellitus tipo 2. Dicho todo esto parece poco probable que su mecanismo principal de inducir glucosuria y diuresis a partir del bloqueo del receptor en la nefrona renal sean los únicos responsables de los rápidos y sorprendentes beneficios observados en los ensayos clínicos. Por lo que se piensa que hay algún mecanismo que todavía no se ha descubierto que produce esta extraordinaria mejora en los pacientes que lo usan, no solo en el contexto de hipoglucemiante.

## Fármacos:

- Empagliflozina (Jardiance)
- Dapagliflozina (Forxiga y Edistride)
- Canagliflozina (Invokana)

Ensayos clínicos aleatorizados como CREDENCE, EMPA-REG O DAPA-CKD [9] en pacientes diabéticos en tratamiento con estos fármacos han demostrado la reducción de la tasa de filtrado glomerular (Gráfica 1), reducción de la microalbuminuria y ralentizar llegando incluso a revertir la progresión a proteinuria. Estos efectos también se observan en individuos no diabéticos, delgados y normotensos, pensando así que su mecanismo va más allá de la reducción de la glucosa, del peso y la presión arterial. Todo esto se explica por numerosos mecanismos, entre ellos por la reducción de la presión intraglomerular ya que estos fármacos aumentan el paso del sodio a través de la nefrona aumentando el estímulo de la adenosina y produciendo la contracción de la arteriolas aferentes protegiendo así los glomérulos. Otro mecanismo de acción nefroprotector del fármaco es la mejora de la oxigenación y el metabolismo tubular, reduciendo así la inflamación y la fibrosis renal.



Gráfica 1: Comparación de la evolución del filtrado glomerular de un iSGLT2 con placebo.

En la gráfica 1 podemos observar la evolución de la tasa de filtración en pacientes con diabetes en tratamiento prolongado con un iSGLT2 en comparación con placebo. Vemos una caída inicial con el fármaco las primeras 2 semanas, para luego volver a valores previos al tratamiento antes del año, a partir del cual la disminución de la tasa de filtración glomerular es más lenta que el placebo.



Estudios como EMPA-REG OUTCOME, CANVAS o DECLARE[10] y varios metaanálisis [11] asociaron a una reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (OR = 0,86; IC del 95 %: 0,80 a 0,93;  $p < 0,0001$ ), infarto de miocardio (OR = 0,86; 95 IC % 0,79–0,94,  $P = 0,001$ ) y mortalidad cardiovascular (OR = 0,74, IC 95% 0,67–0,81,  $P < 0,0001$ ). En la cardioprotección pueden estar implicados en la mejora de la función de las células endoteliales vasculares, la supresión del estrés oxidativo, la inhibición de la inflamación y la regulación de la autofagia, que protegen aún más de la progresión de la aterosclerosis [12]. Sin embargo, las evidencias de beneficios cerebrovasculares difieren entre diferentes estudios [11], donde varios afirman efectos positivos y otros señalan apenas diferencias con el placebo.

#### **2.4. Comparación entre iSGLT2 y agGLP1:**

En los ensayos publicados hasta la fecha, los agGLP1 y los iSGLT2 reducen claramente los infartos de miocardio, la progresión de la aterosclerosis y sus patologías asociadas de forma similar en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.

Los iSGLT2 tienen un efecto más notorio en la prevención de la hospitalización por insuficiencia cardíaca y la progresión de la enfermedad renal; sin embargo, sus evidencias en la enfermedad cerebrovascular no están del todo claras a día de hoy, mientras que los agGLP1 tienen un claro efecto protector en esta patología [13].

Los agGLP1 han mostrado cierta eficacia en la reducción de la progresión de la enfermedad renal, aunque este efecto puede ser menos pronunciado que el observado con los inhibidores de SGLT2.

Ambos tipos de medicamentos pueden conducir a la pérdida de peso en pacientes con diabetes tipo 2, aunque los agonistas de GLP-1 pueden tener un efecto más pronunciado en este aspecto debido a su efecto sobre la saciedad y el apetito.

En cuanto a efectos secundarios; en general, tanto los inhibidores de SGLT2 como los agonistas de GLP-1 son bien tolerados, pero pueden estar asociados con efectos secundarios como infecciones genitourinarias para los inhibidores de SGLT2 y náuseas para los agonistas de GLP1. Los inhibidores de SGLT2 también pueden estar asociados con un mayor riesgo de cetoacidosis en comparación con los agonistas de GLP-1.

Sus distintos perfiles de beneficios clínicos deben considerarse en el proceso de toma de decisiones al tratar a pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

#### **2.5. Riesgo cardiovascular y diabetes.**

Los pacientes que sufren diabetes generalmente representan una población con alto o muy alto riesgo cardiovascular.

Un análisis combinado de 102 estudios prospectivos reveló que la DM incrementa el doble el riesgo de enfermedad coronaria (EC), accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y la mortalidad

por enfermedad vascular, independientemente de otros factores de riesgo. Este riesgo es más pronunciado en mujeres y en edades más jóvenes. Además, la duración de la enfermedad, el control glucémico deficiente y la presencia de complicaciones microvasculares, como enfermedad renal o proteinuria, aumentan tanto el riesgo relativo como el absoluto de eventos cardiovasculares. Incluso en personas con niveles de glucosa por debajo del umbral diagnóstico de diabetes, persiste un riesgo significativo de enfermedad coronaria, viéndose incrementado con el control deficiente de la glucemia.

El estudio GAMI (The Glucose Abnormalities in Patients with Myocardial Infarction) [14] demostró, en el pacientes con infarto de miocardio, que el test de tolerancia oral a la glucosa detecta DM de nueva aparición o prediabetes en dos tercios de estos pacientes.

### 2.5.1. ¿Por qué aumenta el riesgo cardiovascular en las personas con diabetes?

La DM2 tiene una asociación estrecha y significativa con el RCV, siendo este último una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes con diabetes. La patogenia del RCV en la DM2 es multifactorial e implica una interacción compleja entre diversos mecanismos fisiopatológicos, incluyendo la **resistencia a la insulina**, la **disfunción endotelial**, la **inflamación sistémica**, la **dislipidemia**, la **hipertensión arterial** y la **hipercoagulabilidad**, entre otros.

La resistencia a la insulina, característica central de la DM2, desencadena una serie de alteraciones metabólicas y vasculares que contribuyen al desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular (ECV). La ineffectividad de la insulina en los tejidos diana pone en marcha la lipólisis, lo que aumenta el potencial aterogénico, con niveles elevados de triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL) y bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), lo que favorece la formación de placas ateroscleróticas en las arterias coronarias y periféricas.

La disfunción endotelial, caracterizada por una reducción en la biodisponibilidad del óxido nítrico y un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (desencadenado por la hiperglucemia crónica entre otros muchos factores derivados del producto de la enfermedad), contribuye al inicio y progresión de la aterosclerosis en pacientes con diabetes. Este estado proinflamatorio e hipercoagulable del endotelio vascular aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares agudos, como el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular.

Además, la inflamación sistémica y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) juegan un papel crucial en la patogénesis del RCV en la DM2. La inflamación crónica, mediada por citocinas proinflamatorias como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), promueve la formación y la ruptura de las placas ateroscleróticas (Imagen 2), mientras que la activación del SRAA contribuye a la fibrosis miocárdica, la hipertrofia ventricular izquierda y

la disfunción cardíaca, a parte de aumentar la reabsorción de sodio y agua a nivel renal, causando hipertensión.

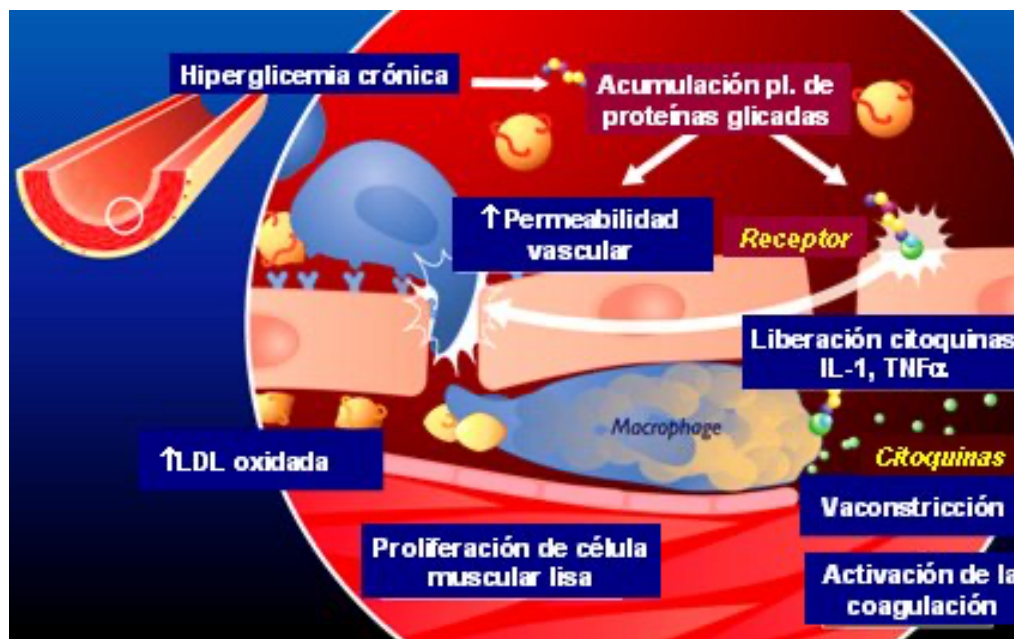


Imagen 2. Mecanismo principal de aterogénesis en la diabetes tipo 2.

### 2.5.2. Estratificación del riesgo cardiovascular en personas con diabetes

Las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología [15,16] desarrolladas en colaboración con la Sociedad Europea del Estudio de la Diabetes, explica que los pacientes con enfermedad diabética y con más de tres factores de riesgo (tres inclusive), o con una duración de su enfermedad superior a 20 años, tienen un riesgo cardiovascular **muy alto** (riesgo de muerte secundaria a un evento cardiovascular en 10 años >10%), así como aquellos con enfermedad cardiovascular o con diabetes mellitus y daño de un órgano diana (como proteinuria o enfermedad renal crónica).

La mayoría de los pacientes con DM2 tiene un riesgo cardiovascular alto, de 5% a 10% más riesgo de muerte por esta causa en comparación a pacientes sin esta patología, con la excepción de los pacientes jóvenes (<35 años) y aquellos menores de 50 años con DM2 de menos de 10 años de evolución y sin factores de riesgo cardiovascular, quienes tienen un riesgo moderado con un riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular de 1% a 5% en 10 años. (Tabla 1)

	MODERADO	ALTO	MUY ALTO
DM2 CON AFECCIÓN DE UN ÓRGANO <sup>a</sup>			X
DM2 + >3 FACTORES DE RIESGO <sup>b</sup>			X
DM2 SIN AFECCIÓN ÓRGANO		X	
DM2 >10 AÑOS DE AVOLUCIÓN		X	
DM2 + 1 FACTOR DE RIESGO		X	
DM2 < 50 AÑOS CON DURACIÓN <10 AÑOS SIN OTRO FR	X		

Tabla 1. Categorías del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes.

### 3. OBJETIVOS:

- Objetivo principal:
  - Evaluar el tratamiento antidiabético de los pacientes con DM2 derivados desde atención primaria a las consultas del H. U. Río Hortega de Valladolid.
- Objetivos secundarios:
  - Calcular el riesgo cardiovascular de los pacientes con DM2 derivados desde atención primaria a las consultas del H. U. Río Hortega de Valladolid.

### 4. MATERIAL Y MÉTODOS:

Para ejecutar este trabajo de fin de grado he realizado un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de 52 pacientes diagnosticados con DM2 derivados desde atención primaria a las consultas del H. U. Río Hortega de Valladolid desde octubre de 2022 hasta diciembre de 2022. Se recogieron variables como tiempo de evolución de la diabetes tipo 2, índice de masa corporal y presencia o no de enfermedades crónicas como HTA, dislipemia, cardiopatías, nefropatía diabética,

enfermedad arterial periférica o retinopatía diabética entre otras. Mediante esas variables, se calculó el riesgo cardiovascular individual de cada paciente.

#### Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados de DM2 derivados desde atención primaria a las consultas del H. U. Río Hortega de Valladolid

#### Criterios de exclusión:

- No cumplimiento de los criterios de inclusión.

Serán incluidos todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión en el ámbito de realización del estudio.

#### Recogida de datos y análisis:

Para la recogida de los datos se confeccionará una base de datos en el programa SPSS v. 15.0 (SPSS Inc. 1989-2006), que serán introducidos y posteriormente revisados por un experto. Tras su depuración exhaustiva serán analizados con el mismo programa.

Se requerirá acceso al programa Jimena IV® con la finalidad de proceder a la revisión de la Historia Clínica de los pacientes incluidos en el estudio.

#### Sujetos:

Los 52 pacientes estudiados (pertenecientes a la cohorte) de pacientes que fueron derivados entre octubre y diciembre a consultas del Río Hortega desde sus médicos de atención primaria. Todos los pacientes han sido seleccionados por su enfermedad crónica DM2.

#### VARIABLES:

- Código de paciente
- Datos demográficos: fecha de nacimiento y sexo
- Duración de la DM2
- Control metabólico, HbA1c: %
- Peso (kg)
- IMC (kg/m<sup>2</sup>)
- Tensión arterial sistólica
- Tensión arterial diastólica
- Colesterol total mg/dl
- Colesterol LDL mg/dl
- Colesterol HDL mg/dl
- Triglicéridos mg/dl
- Albuminuria

- Filtrado glomerular
- Retinopatía diabética (si/no)
- Nefropatía diabética (si/no)
- Neuropatía diabética (si/no)
- Cardiopatía isquémica (si/no)
- Enf. Cerebrovascular (si/no)
- Enf. Arterial periférica (si/no)
- Tratamiento HTA y DLP (sí/no)
- Fumador (si/exfumador/nunca)
- RCV (moderado/alto/muy alto/extremo)
- Tratamiento DM2: metformina (si/no), sulfonilurea (si/no), pioglitazona (si/no), inh dpplV (si/no), ag GLP 1 (si/no), insulina basal (si/no), insulina rápida (si/no)
- Valoración previa por endocrino: si/no
- Ultima visita en endocrino: fecha dd/mm/año

### **Tratamiento de los datos**

Se creó una base de datos para este trabajo en una hoja de cálculo en el programa Excel en el que se clasificaron los datos sacados de la historia clínica de cada paciente.

### **Aspectos éticos:**

- El estudio se llevará a cabo de conformidad con todas las leyes y normativas aplicables, de acuerdo a los principios éticos internacionales, fundamentalmente la Declaración de Helsinki (Fortaleza 2013) y las normas de Buena Práctica Clínica de la ICH (International Conference of Harmonization).
- El estudio se realizará según lo establecido en este protocolo, una vez evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área de Salud de Valladolid Oeste.
- La información referente a la identidad de los pacientes será considerada confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no podrá ser desvelada ni divulgada. Los datos de los pacientes recogidos en el cuaderno de recogida de datos durante el estudio deberán documentarse de manera anónima y disociada, vinculándose a un código, de manera que únicamente el investigador podrá asociar tales datos a una persona identificada o identificable. Cada paciente tendrá un código de identificación. Los datos serán tratados con absoluta confidencialidad, según la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.
- Los autores principales y responsables de la investigación, declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## 5. RESULTADOS

En el estudio que hemos realizado se evaluaron **52 pacientes** ya diagnosticados con DM 2 derivados por su médico de atención primaria desde octubre de 2022 hasta diciembre de 2022, de los cuales 24 eran hombres (46%) y 28 mujeres (54%) . De la muestra utilizada la edad media de los pacientes fue de 63 años, con una evolución media de su enfermedad de 11 años.

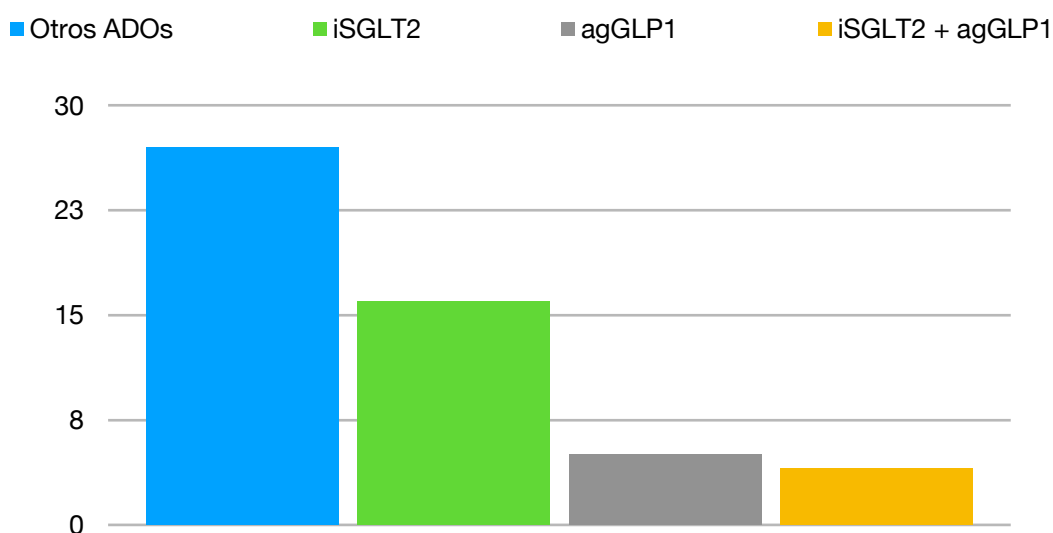
El control medio de la glucemia del total de los pacientes en los últimos 3 meses (HbA1c) fue de 7,87%.

De la muestra analizada, 17 personas habían evolucionado a una **micro/macro albuminuria**, que corresponde al 32,6% del total, debido al avance de la enfermedad.

Había un total de 15 **fumadores y exfumadores recientes**, que representa el 28,8% del conjunto analizado.

Por otro lado, se observó un total de 29 personas **con hipertensión** (55,7%) y 36 con diagnóstico previo de **dislipemia** (69,2%). Como criterio utilizado para clasificar a estos pacientes, hemos seleccionado de la muestra a aquellos en tratamiento para cada una de estas patologías.

De la muestra analizada, 16 pacientes (30,7%) se encontraban en tratamiento con un **iSGLT2**; además, entre los que recibían tratamiento con **agGLP1** se identificaron 5 pacientes (9,61%), y en tratamiento combinado con los fármacos anteriores (**iSGLT2 + agGLP1**), se contabilizaron 4 pacientes (7,6%).(Gráfica 2)



Gráfica 2. Número de personas que usan los respectivos antidiabéticos

De las 26 personas (50%) que tenían un IMC >30 (criterio necesario para tener financiado un agGLP1), solo 5 (19,23%) estaban usando agGP1. Un total de 3 pacientes (5,76%) de la muestra presentaban riesgo cardiovascular moderado. Dentro de los de riesgo alto se encontraban 22 pacientes (42,3%), y con un riesgo muy alto 27 pacientes, que equivale al 52,92% de la muestra.

De los 22 pacientes con alto riesgo, 5 pacientes (22,72%) estaban con iSGLT2, 2 pacientes (9,09%) con agGLP1 y en tratamiento combinado (iSGLT2 + agGLP1) se encontraron 3 pacientes (13,63%).

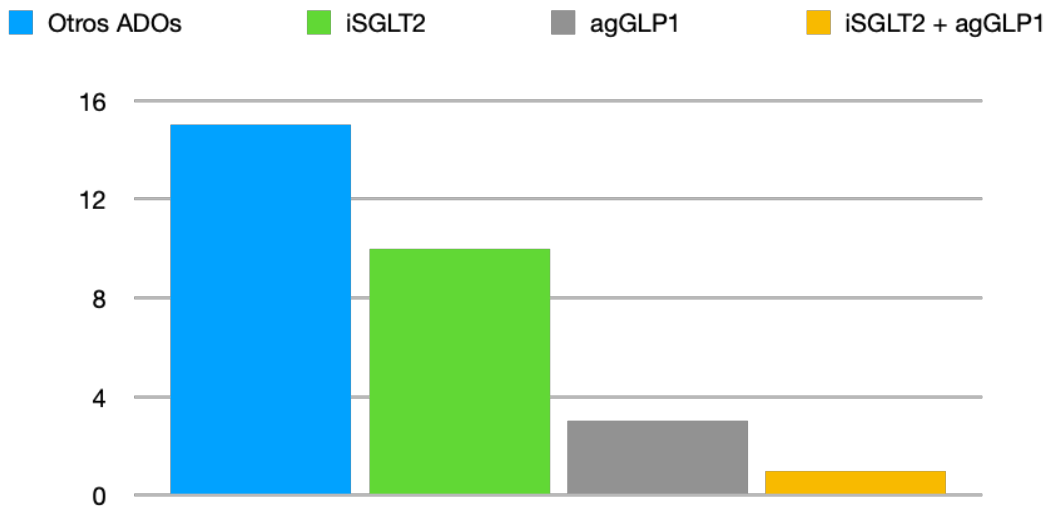
De los 27 pacientes dentro del grupo de muy alto riesgo, 11 (40,7%) estaban con iSGLT2, 3 (11,11%) pacientes con agGLP1 y en tratamiento combinado (iSGLT2 + agGLP1); 1 sola persona, que equivale al 3,70% de este grupo. **(Tabla 2)**

		iSGLT2	agGLP1	iSGLT2+agGLP1	Otros
<b>MODERADO</b>	<b>3 (5,7%)</b>	0	0	0	3 (100%)
<b>ALTO</b>	<b>22 (42,3%)</b>	5 (22,72%)	2 (9,09%)	3 (13,63%)	12 (54,54%)
<b>MUY ALTO</b>	<b>27 (52,92%)</b>	11 (40,7%)	3 (11,11%)	1 (3,70%)	12 (44,44%)
<b>TOTAL</b>	<b>52 (100%)</b>	16 (30,76%)	5 (9,61%)	4 (7,69%)	27 (51,92%)

Tabla 2. Número de personas que usan los respectivos antidiabéticos

Para concluir nuestro estudio, se contabilizaron 29 pacientes de nuestra muestra que habían acudido en el pasado al menos una vez a consulta con el endocrino. De este total 10 estaban en tratamiento con iSGLT2, 3 estaban en tratamiento con un agGLP1 y solo 1 paciente con ambos fármacos, mientras que un total de 15 personas estaban con otros antidiabéticos **(Gráfica 3)**. Cabe recalcar que de este grupo, 13 personas tenían un IMC>30.





Gráfica 3. Tratamiento de los pacientes que había asistido previamente a consulta con endocrino.

## 6. DISCUSIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica que se asocia con un aumento significativo en el riesgo cardiovascular debido a una serie de mecanismos fisiopatológicos interrelacionados. La disfunción endotelial, la aterosclerosis, la inflamación y el estrés oxidativo, junto con la disfunción del sistema nervioso autónomo y la microangiopatía, contribuyen a la patogénesis de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes. Además, los factores de riesgo asociados, como la obesidad, la hipertensión arterial y los estilos de vida poco saludables, amplifican aún más este riesgo. En los últimos años, se ha observado un interés creciente en el desarrollo de tratamientos que no solo controlen la glucosa en sangre, sino que también reduzcan el riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos. En este contexto, los iSGLT2 y agGLP1 han surgido como agentes terapéuticos prometedores.

Numerosos estudios clínicos han investigado el impacto de los iSGLT2 y los agGLP1 sobre los enfermos de diabetes y han demostrado evidencia creciente de estos antidiabéticos en disminuir la morbimortalidad en todo lo que engloba la patología cardiovascular y muchos otros beneficios en los pacientes tanto diabéticos como no diabéticos.

Cada vez se descubren nuevas patologías sobre las que causan efectos beneficiosos tanto directa como indirectamente, como mejorar la fertilidad al disminuir la obesidad regulando así el papel hormonal en patologías como el síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Sin embargo, se necesitan más estudios para comprender completamente los mecanismos subyacentes y optimizar su uso clínico en diferentes poblaciones de pacientes. Varios efectos no se saben si son causados por el mecanismo de acción del propio fármaco o si se atribuyen en su totalidad a la pérdida de peso.

La mayoría sanitarios de atención primaria desconocen sus efectos, recetando todavía a día de hoy fármacos convencionales no tan eficaces para tratar esta patología.

El desarrollo continuo de terapias dirigidas al control glucémico y la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos sigue siendo un área activa de investigación. Se necesitan más estudios para explorar los efectos a largo plazo de los iSGLT2 y los agGLP1, así como su eficacia y seguridad en poblaciones específicas, como pacientes con enfermedad renal o insuficiencia cardíaca

Todavía queda mucho por aprender y descubrir a cerca de estas familias de fármacos, pero lo que ya está claro es que en el futuro a medida que se vayan conociendo más, ganarán un gran protagonismo y relevancia, siendo fármacos de primera línea en muchas patologías.

## 7.CONCLUSIÓN

- A pesar de la amplia evidencia que respalda la eficacia de estos fármacos, muchos profesionales de la salud no tienen en conocimiento sus efectos más allá del control de la glucemia.
- Observando los resultados obtenidos, resalta a la vista esta desinformación entre los profesionales al comprobar en el total de nuestra muestra que aproximadamente la mitad de las personas que han sido clasificadas con un riesgo cardiovascular considerable, han sido tratados con otros antidiabéticos menos rentables para hacer frente a la morbimortalidad que heredan de su enfermedad diabética.
- A parte, también hicimos una clasificación de los pacientes que habían sido ya vistos por un endocrino y su tratamiento pautado, llegando a la misma conclusión, puesto que al igual que el grupo anterior, había un gran porcentaje de pacientes con riesgo cardiovascular elevado que estaban en tratamientos con antidiabéticos no tan eficaces para reducir estas comorbilidades. Observamos que el potencial de estos fármacos es incluso desconocido en profesionales como los endocrinos, los cuales pertenecen a un grupo de sanitarios que más debería de estar al día con la información sobre estos efectos.
- Los agGLP1 destacan por sus amplios estudios que respaldan su eficacia en la reducción del peso, lo que resulta crucial en el abordaje de la obesidad, uno de los factores de riesgo cardiovasculares más significativos e importantes para la progresión del mismo. Analizando los resultados de nuestro estudio encontramos un porcentaje elevado de pacientes con un IMC>30 que estaban siendo tratados con otros antidiabéticos sin efectos relevantes sobre el peso, perdiendo así la oportunidad de reducir sus factores de riesgo asociados a su obesidad y disminuyendo o incluso evitando su progresión a cualquiera de las muchas enfermedades relacionadas con esta patología (sumada a la enfermedad diabética propiamente dicha).

- Estos medicamentos son reconocidos entre el personal sanitario mayormente por su capacidad hipoglucemiante, si pudiéramos en conocimiento el potencial que pueden llegar a tener, podríamos reducir la morbimortalidad que acompaña siempre a estos enfermos, cambiando totalmente el panorama a largo plazo de la enfermedad de la diabetes. Además, al disminuir la necesidad de hospitalizaciones, procedimientos invasivos y la utilización de múltiples medicamentos para controlar la enfermedad, estos tratamientos podrían tener un grandísimo impacto en la reducción de los costos sanitarios.
- Es crucial que los profesionales de la salud amplíen su información sobre estos medicamentos y comprendan su potencial para transformar el manejo de la diabetes y sus complicaciones, llevando a un cuidado más efectivo para estos pacientes pluripatológicos.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- [1]. SEEN. (2023). Manual de endocrinología y nutrición.
- [2]. *e-Documentos*. (s/f). E-documentossemfyc.es. Recuperado el 1 de abril de 2024, de <https://e-documentossemfyc.es/agonistas-del-receptor-de-glp-1-en-la-diabetes-tipo-2/>
- [3]. Kalra, S. (2016). Follow the LEADER—liraglutide effect and action in diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome results trial. *Diabetes Therapy: Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders*, 7(4), 601–609.
- [4]. Webb, J., Mount, J., von Arx, L.-B., Rachman, J., Spanopoulos, D., Wood, R., Tritton, T., Massey, O., & Idris, I. (2022). Cardiovascular risk profiles: A cross-sectional study evaluating the generalizability of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials REWIND, LEADER and SUSTAIN-6 to the real-world type 2 diabetes population in the United Kingdom. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 24(2), 289–295.
- [5]. Parab, P., Chaudhary, P., Mukhtar, S., Moradi, A., Kodali, A., Okoye, C., Klein, D., Mohamoud, I., Olanisa, O. O., & Hamid, P. (2023). Role of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in cardiovascular risk management in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Cureus*, 15(9).
- [6]. Marx N, Husain M, Lehrke M, Verma S, Sattar N. GLP-1 receptor agonists for the reduction of atherosclerotic cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Circulation [Internet]*. 2022 [citado el 6 de febrero de 2024];146(24):1882–94.
- [7]. Kristensen, S. L., Rørth, R., Jhund, P. S., Docherty, K. F., Sattar, N., Preiss, D., Køber, L., Petrie, M. C., & McMurray, J. J. V. (2019). Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a

systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 7(10), 776–785.

- [8]. *Agonistas del GLP-1: fármacos para la diabetes y pérdida de peso*. (2022, agosto 11). Mayo Clinic.
- [9]. Bailey, C. J., Day, C., & Bellary, S. (2022). Renal protection with SGLT2 inhibitors: Effects in acute and chronic kidney disease. *Current Diabetes Reports*, 22(1), 39–52.
- [10]. Kluger, A. Y., Tecson, K. M., Lee, A. Y., Lerma, E. V., Rangaswami, J., Lepor, N. E., Cobble, M. E., & McCullough, P. A. (2019). Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovascular Diabetology*, 18(1).
- [11]. Zou, C.-Y., Liu, X.-K., Sang, Y.-Q., Wang, B., & Liang, J. (2019). Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Medicine*, 98(49), e18245.
- [12]. Xu, J., Hirai, T., Koya, D., & Kitada, M. (2021). Effects of SGLT2 inhibitors on atherosclerosis: Lessons from cardiovascular clinical outcomes in type 2 diabetic patients and basic researches. *Journal of Clinical Medicine*, 11(1), 137.
- [13]. Bethel, M. A., Patel, R. A., Merrill, P., Lokhnygina, Y., Buse, J. B., Mentz, R. J., Pagidipati, N. J., Chan, J. C., Gustavson, S. M., Iqbal, N., Maggioni, A. P., Öhman, P., Poulter, N. R., Ramachandran, A., Zinman, B., Hernandez, A. F., & Holman, R. R. (2018). Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 6(2), 105–113.
- [14]. Norhammar, A., Tenerz, Å., Nilsson, G., Hamsten, A., Efendíc, S., Rydén, L., & Malmberg, K. (2002). Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*, 359(9324), 2140–2144.
- [15]. Guamán C, Acosta W, Alvarez C, Hasbum B. Diabetes y enfermedad cardiovascular. *Rev Urug Cardiol [Internet]*. 2021 [citado el 5 de febrero de 2024];36(1).
- [16]. Cosentino, F., Grant, P. J., Aboyans, V., Bailey, C. J., Ceriello, A., Delgado, V., Federici, M., Filippatos, G., Grobbee, D. E., Hansen, T. B., Huikuri, H. V., Johansson, I., Jüni, P., Lettino, M., Marx, N., Mellbin, L. G., Östgren, C. J., Rocca, B., Roffi, M., ... ESC Scientific Document Group. (2020). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*, 41(2), 255–323.

# 8. ANEXOS



## ABORDAJE DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON DIABETES

AUTOR: Sara Hernández Luis / TUTOR: Cristina Crespo Soto

Palabras clave: Diabetes, iSGLT2, GLP1, Riesgo cardiovascular



**OBJETIVOS:** Evaluar el tratamiento antidiabético de los pacientes con DM2 derivados desde atención primaria a las consultas del H. U. Río Hortega de Valladolid. Calcular el riesgo cardiovascular de los pacientes con DM2 derivados desde atención primaria a las consultas del H. U. Río Hortega de Valladolid.



**INTRODUCCIÓN:** La diabetes mellitus tipo 2 o no insulina dependiente, es un problema a nivel mundial, pues su prevalencia está en aumento y representa el 86-90% de todos los enfermos con diabetes. La patogenia del RCV en la DM2 es multifactorial e implica una interacción compleja entre diversos mecanismos fisiopatológicos, incluyendo la resistencia a la insulina, la disfunción endotelial, la inflamación sistémica, la dislipidemia, la hipertensión arterial y la hipercoagulabilidad, entre otros. Los iSGLT2 y los agGLP1 son hipoglucemiantes que reducen estas patologías derivadas de la enfermedad, pero aún muchos profesionales de la salud desconocen esta enorme ventaja en estos antidiabéticos, por lo que en este estudio se centró en clasificar cada paciente por separado en función de su riesgo cardiovascular y comprobar qué tratamiento usaban para su diabetes (Tabla 1).



**MÉTODOS:** Se estudiaron 52 pacientes diagnosticados de DM2 derivados desde atención primaria de las consultas del Hospital Universitario RRH. Los datos fueron recogidos en Excel y se les agrupó según su riesgo cardiovascular clasificándolos según los criterios de la "Guía de la sociedad Europea de cardiología" (Tabla 2). A continuación, se identificó el tipo de tratamiento que se le había asignado a cada uno de los pacientes.



**RESULTADOS:** Se estudió una muestra de 52 pacientes, 24 ♂ y 28 ♀ (tabla 3).

- 27 pacientes tenían un RCV muy alto, 22 alto y 3 un riesgo moderado.
- 22 pacientes con **alto riesgo**, 5 pacientes (22,72%) estaban con iSGLT2, 2 pacientes (9,09%) con agGLP1 y en tratamiento combinado (iSGLT2 + agGLP1) se encontraron 3 pacientes (13,63%).
- De los 27 pacientes dentro del grupo de **muy alto riesgo**, 11 (40,7%) estaban con iSGLT2, 3 (11,11%) pacientes con agGLP1 y en tratamiento combinado (iSGLT2 + agGLP1); 1 sola persona, que equivale al 3,70% de este grupo. (Tabla 4)
- De las 26 personas (50%) que tenían un IMC >30 (criterio necesario para tener financiado un agGLP1), solo 5 (19,23%) estaban usando agGLP1.

Tabla 3. Datos recogidos de la historia clínica

Variables	Resultados
Total pacientes	52 (100%)
Hombres ♂	24 (46%)
Mujeres ♀	28(54%)
Edad media	63 años
Duración media DM:	11 años
HbA1c media:	7,87%
Fumadores:	15 (28,8%)
Pacientes con proteinuria:	17 (32,6%)
Pacientes con hipertensión:	29 (55,72%)
Pacientes con dislipemia:	36 (69,2%)

Tabla 1. Comparación de los iSGLT2 y los agGLP1

Beneficios:	iSGLT2	agGLP1
↓ infarto miocardio	++	++
↓ aterosclerosis	++	++
↓ hospitalizaciones por IC	++	+
↓ progresión enfermedad renal	++	+
↓ enfermedad cerebrovascular	?	+
↓ peso	+	++

++: Amplias evidencias. +: Hay evidencias. ?: No hay evidencias

Tabla 2. Categorías de RCV para pacientes con DM2:

RCV muy alto	Pacientes con DM2 y: EA clínicamente establecida o DOD grave o Riesgo de ECV a 10 años >20% con SCORE2-Diabetes
RCV alto	Paciente con DM2 que no cumple criterios para riesgo muy alto y: Riesgo de ECV a 10 años 10 a <20% con SCORE2-Diabetes
RCV moderado	Paciente con DM2 que no cumple los criterios para riesgo muy alto y: Riesgo de ECV a 10 años 5 a <10% con SCORE2-Diabetes.
RCV bajo	Paciente con DM2 que no cumplen los criterios para riesgo muy alto y: Riesgo de ECV a 10 años <5% con SCORE2-Diabetes.

CAc/cr: cociente de albúmina-creatinina en orina; CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DOD: daño de órgano diana; EA: enfermedad aterosclerótica; ECV: enfermedad cardiovascular; TFGc: tasa de filtrado glomerular estimada.

	N	iSGLT2	agGLP1	iSGLT2+agGLP1	Otros
MUY ALTO	27 (52,92%)	11 (40,7%)	3 (11,11%)	1 (3,70%)	12 (44,44%)
ALTO	22 (42,3%)	5 (22,72%)	2 (9,09%)	3 (13,63%)	12 (54,54%)
MODERADO	3 (5,7%)	0	0	0	3 (100%)
TOTAL	52 (100%)	16 (30,76%)	5 (9,61%)	4 (7,69%)	27 (51,92%)

Tabla 4. Número de personas que usan los respectivos antidiabéticos



**CONCLUSIONES:** Pese a las evidencias tan abrumadoras cardiovasculares, cerebrovasculares y renales entre otras ya demostradas de los iSGLT2 y de los agGLP1 reduciendo considerablemente la morbimortalidad en los enfermos de Diabetes Mellitus tipo 2, más de la mitad de los pacientes de nuestro estudio (27/52) estaban usando otros antidiabéticos a pesar de tener todos un RCV considerable. No obstante, aunque la mitad de la muestra tenían obesidad (IMC>30), solo 5 se beneficiaron del reconocido efecto en la disminución del peso que tienen los agGLP1.



### BIBLIOGRAFÍA:

1. SEEN. (2023). Manual de endocrinología y nutrición
2. Kalra, S. (2016). Follow the LEADER—liraglutide effect and action in diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome results trial. Webb
3. J., Mount, J., von Arx. (2022). Cardiovascular risk profiles: A cross-sectional study evaluating the generalizability of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist cardiovascular
4. Marx N, Husain M, Lehrke . GLP-1 receptor agonists for the reduction of atherosclerotic cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. Circulation .
5. Bailey, C. J., Day, C., & Bellary, S. (2022). Renal protection with SGLT2 inhibitors: Effects in acute and chronic kidney disease. *Current Diabetes Reports*, 22(1), 39–5