

## Recopilación de comentarios de artículos del blog de la redGDPS: <http://redgedaps.blogspot.com>

Mateu Seguí Díaz

*Médico de familia. Unidad Básica de Salud Es Castell. Menorca*

### La metformina cuando existe alteración de la función renal

Sobre la seguridad de la metformina (MET) hemos hablado muchas veces. Su comportamiento fisiopatológico y su ratio riesgo/beneficio la han hecho posicionarse en el primer lugar en el tratamiento del individuo con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Sin embargo, la utilización de esta, según muestran las principales guías de práctica clínica (GPC), está condicionada en los individuos con alteración de la función renal.

La US Food and Drug Administration requiere para su utilización niveles de creatinina plasmática inferiores a 1,4 mg/dl en las mujeres y de 1,5 mg/dl en los varones; el United Kingdom's National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), menos restrictivo, desde 2010 permite utilizar la MET si la creatinina no excede de 1,5 mg/dl o la tasa de filtrado glomerular (TFG) está por debajo de 45 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup> en general, y recomienda suspenderla inmediatamente si esta TFG se encuentra por debajo de 30 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>.

Por ello, faltaba clarificar el comportamiento de la MET en aquellas situaciones en las que existe enfermedad renal crónica (ERC). Para ello, hemos echado mano a un importante estudio observacional de 3,9 años de duración realizado entre julio de 2004 y diciembre de 2010, sobre 51.675 individuos con DM2 de Suecia, pacientes captados del Swedish National Diabetes Register que se encontraban bajo tratamiento con antidiabéticos orales (ADO) o insulina (ISN) al menos desde 12 meses antes. La edad media de estos fue de 65,3 años (rango 40-84), con una duración media de 9,4 años, una hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) media de 7,3 %, y el 21,4 % tenía historia anterior de enfermedad cardiovascular (ECV). De estos, el 38 % percibía MET sola, el 24 % ISN sola y el 10 % otro tipo de ADO solos. El resto se encontraba recibiendo combinaciones de medicación antidiabética, que incluían MET o ISN (80 % sulfonilureas [SU]).

Para ello, se evaluó el riesgo de ECV, la mortalidad por cualquier causa, la acidosis metabólica y la infección asociada a cada régimen terapéutico. A su vez, estos fueron analizados en subgrupos dependiendo de la diferente TFG.

Comparando la MET en monoterapia con otros ADO combinados, las *hazard ratios* (HR) de ECV fatal/no fatal fueron de 1,02 (IC 95 %, 0,93-1,12), y por cualquier causa de mortalidad de 1,13 (1,01-1,27). Si las mismas HR se refieren a ISN en monoterapia, las HR fueron de 1,18 (1,07-1,29) y 1,34 (1,19-1,50), respectivamente (todas las P fueron inferiores a 0,001).

Si se comparaba la MET con otros tratamientos, se observó que existía una reducción del riesgo de acidosis e infección grave, HR ajustada de 0,85 (IC 95 %, 0,74-0,97), y de cualquier causa de mortalidad, HR 0,87 (IC 95 %, 0,77-0,99), en pacientes con TFG con 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (P inferiores a 0,05).

Si la TFG era inferior, entre 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, tampoco se observó ningún incremento en el riesgo de cualquier causa de mortalidad, de acidosis-infección grave o de ECV, si bien no llegó a la significación estadística, dado el pequeño número de casos. Concluyen que la MET presentaba menor riesgo de ECV y de cualquier causa de mortalidad que la ISN, y un ligero menor riesgo en cualquier causa de mortalidad comparada con otros ADO, durante los casi cuatro años que duró el estudio. La utilización conjunta de la MET con la ISN reduce el riesgo de mortalidad y de acidosis-infección grave con respecto al tratamiento con ISN sola.

Con respecto a su comportamiento cuando existe enfermedad renal, la MET no incrementa el riesgo de ECV, la mortalidad por cualquier causa, ni el riesgo de acidosis o enfermedad infecciosa grave. El punto de corte en el que la

MET sería superior a otros tipos de tratamiento en la ERC se encontraría con TFG entre 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Un dato más que avala la seguridad de la MET, y un dato más para seguir posicionando la MET en el primer lugar del tratamiento del individuo con DM2, incluso con alteración de la función renal.

- Ekström N, Schiöler L, Svensson AM, Eeg-Olofsson K, Miao Jonasson J, Zethelius B, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2012;2(4). pii: e001076. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001076. Print 2012.

## El tratamiento intensivo de los estilos de vida puede llevar a la remisión de la diabetes tipo 2

En otras ocasiones hemos sugerido cómo la intervención sobre los estilos de vida (IEV) podría llevar a la remisión de la DM2, al modo como la cirugía bariátrica (CB) ha demostrado, pero este extremo hasta la fecha no ha sido probado.

El estudio que comentamos son los resultados de un ECA con datos proporcionados por 4.503 individuos del Action for Health for Diabetes (Look AHEAD), tras cuatro años de seguimiento, entre agosto de 2001 y abril de 2004, hasta abril de 2008. El Look AHEAD es quizás el mayor ensayo clínico aleatorizado (ECA) con IEV en DM2 realizado y, aunque se diseñó para determinar la influencia en la enfermedad cardiovascular a partir de la pérdida de peso, lo que produjo su interrupción por falta de resultados, ha dado la oportunidad para evaluar esta intervención sobre la progresión de la DM2.

Así pues, se comparó una IEV frente a otra con apoyo educacional en DM2 (AED), en 4.503 adultos con DM2 de Estados Unidos que tenían un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 25$ . El objetivo fue determinar la asociación entre esta intervención y la pérdida de peso subsiguiente, con la remisión de la DM2 a prediabetes (PRED) o normoglucemia.

Los individuos asignados a la IEV (2.241) recibieron una intervención educativa individual de tres sesiones por mes, durante los seis primeros meses, seguidos de dos sesiones por mes los seis meses siguientes; y los del grupo de AED (2.262), sesiones sobre dieta, actividad física y apoyo social.

Se definió como remisión completa de la DM2 la transición de los criterios diagnósticos de la DM2 a la PRED o a la normoglucemia (glucosa basal [GB] inferior a 126 mg/dl o HbA<sub>1c</sub> inferior a 6,5 %, sin medicación antidiabética). Se ajustaron las variables de edad, raza, sexo, IMC, etc., mediante un análisis estadístico multivariante.

Como era de esperar, se encontró mayor pérdida de peso en el grupo de IEV que en el de AED. Así, en el primer año hubo una diferencia neta de -7,9 % (IC 95 %, -8,3 al -7,6 %) y de -3,9 % (IC 95 %, -4,4 al -3,5 %) en el cuarto año.

Del mismo modo, el grupo de la IEV tuvo mayores niveles de remisión de la DM2 (parcial o completa) del orden del 11,5 % (IC 95 %, 10,1-12,8 %) en el primer año y del 7,3 % (IC 95 %, 6,2-8,4 %) en el cuarto año, en comparación con el 2,0 % del AED en ambos puntos de corte ( $P < 0,001$ , en cada grupo). Entre los individuos con IEV, la remisión fue continuada en el 9,2 % (IC 95 %, 7,9-10,4 %) a los dos años, de 6,4 % (IC 95 %, 5,3-7,4 %) a los tres años y de 3,5 % (IC 95 %, 2,7-4,3 %) en el cuarto año, comparado con menos del 2 % del grupo de AED, 1,7 % (IC 95 %, 1,2-2,3 %) a los dos años, 1,3 % (IC 95 %, 0,8-1,7 %) a los tres y, finalmente, 0,5 % (IC 95 %, 0,2-0,8 %) a los cuatro años.

Según los resultados aportados por el análisis multivariante, existió una baja probabilidad de remisión si la DM2 tenía una duración de entre 2-7 años (*odds ratio* [OR] 0,43), la HbA<sub>1c</sub> era mayor de 7,6 % (OR 0,4), existía tratamiento insulínico (OR 0,23) o la pérdida de peso se encontraba entre 1-6,5 % (OR 0,37).

Concluyen que comparando la IEV con el grupo control de AED en individuos con DM2 con sobrepeso, la IEV genera una modesta remisión parcial de la DM2 en comparación con el grupo control a base de apoyo educacional. Mayor remisión cuanto menos tiempo de evolución de la DM2, menor nivel de HbA<sub>1c</sub> y tratamiento no insulínico. Menos da una piedra, pero es algo que se ha de tener en cuenta.

- Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J, et al.; for the Look AHEAD Research Group. Association of an Intensive Lifestyle Intervention With Remission of Type 2 Diabetes. *JAMA* 2012;308(23):2489-96.

## La insulina y el cáncer en los estudios observacionales

En otras ocasiones hemos hablado de la relación entre el tratamiento con ISN y el cáncer. La ISN, al margen de ser una hormona implicada en el metabolismo, fundamentalmente glucémico, es un factor de crecimiento, por lo que la hiperinsulinemia, sea endógena o exógena, podría ser un factor en el desarrollo de ciertos tumores. Por ello, como hemos visto en otras ocasiones, son varios los estudios epidemiológicos que apuntarían a la insulino terapia en este sentido. Si bien algunos estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre la ISN glargina (IG) y el cáncer, los datos aportados por ECA y sus metaanálisis no han encontrado incrementos en el riesgo de cáncer ni en la IG ni en la ISN determinar. Si bien es cierto que ni la incidencia del cáncer (pequeña), ni la cantidad de individuos diabéticos estudiados (no suficientes), ni el tiempo evaluado (corto en el caso del cáncer) permiten descartar con un 100 % de seguridad dicha posibilidad. Por ello, en este metaanálisis se proponen realizar una revisión sobre estudios observacionales que han analizado esta cuestión.

Para ello se hizo una búsqueda en bases de datos como Medline, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Science Citation Index Expanded, Conference Proceedings Citation Index-Science y Scopus, hasta diciembre de 2011. Como criterios de inclusión se incluyó a individuos con DM2, estudios prospectivos, de cohortes, estudios caso-control anidados, que estudiaran como objetivo la incidencia de cáncer y que compararan la ISN con otros antidiabéticos, y la IG con otros tipos de ISN.

Se encontraron 3.052 estudios, de los que se seleccionaron 44, de los que solo 19, 15 estudios de cohortes y 4 estudios caso-control anidados, cumplieron los criterios de inclusión. La revisión incluyó a 1.332.120 individuos con DM2, 25 tipos de cánceres y 41.947 cánceres incidentes.

En cuanto a los estudios que compararon la utilización de ISN frente a aquellos que nunca la habían utilizado, no pudieron establecerse en general conclusiones debido a la alta heterogeneidad estadística de los estudios introducidos: factores como la inclusión de diabéticos tipo 1, la historia anterior de cáncer, la falta de homogeneidad de las variables introducidas, etc. Tras retirar los estudios más problemáticos con los que reducir la heterogeneidad y tras disminuir el número de individuos y el tiempo de seguimiento, se encontró un incremento del riesgo de cáncer asociado a la utilización de ISN, riesgo relativo (RR): 1,23 (IC 95 %, 1,13-1,33, P = 0,002, n = 6). Al tiempo que no se encontró asociación entre el uso de ISN y el cáncer de mama en la mujer, RR: 0,99 (IC 95 %, 0,88-1,11,

n = 4, P = 0,59), cáncer de próstata en el varón, RR: 0,86 (IC 95 %, 0,69-1,07, n = 3, P = 0,18) o cáncer colorrectal, RR 1,12 (IC 95 %, 0,93-1,35, P = 0,21, n = 7). Dada la heterogeneidad, no pudo estimarse el riesgo de cáncer de páncreas. Aunque, restringiendo los estudios a pacientes con DM2 recién diagnosticados (se introduce el sesgo de causalidad), el RR era de 3,18 (IC 95 %, 2,73-3,71, P inferior 0,0001, n = 3).

En cuanto a la comparación entre la IG y otros tipos de ISN y el riesgo de cáncer, tampoco primariamente pudo calcularse el riesgo debido a la alta heterogeneidad de los estudios. Salvando estos escollos y reduciendo el número de estudios, el riesgo de cáncer de páncreas se mostró significativamente incrementado, RR 1,61 (IC 95 %, 1,13-2,30, n = 4, P = 0,008), y el cáncer colorrectal significativamente disminuido, RR 0,77 (IC 95 %, 0,67-0,77, n = 4, P inferior 0,00001), entre los pacientes con DM2 que utilizaban IG en comparación con otros tipos de INS. En cuanto a la asociación de la IG con el cáncer de mama en la mujer, estuvo incrementada pero no fue significativa, RR: 1,36 (IC 95 %, 0,99-1,86, P = 0,06, n = 6).

En cuanto a los pacientes con DM2 que utilizaban la ISN por primera vez, esta se asoció a un riesgo aumentado de cáncer de páncreas, RR: 3,18 (IC 95 %, 2,73-3,71, n = 3, P inferior a 0,00001), pero no con el cáncer de mama en la mujer, RR 0,99 (IC 95 %, 0,88-1,11, n = 3, P = 0,85). En este sentido, algo que contradice conclusiones de estudios anteriores, los pacientes con DM2 que utilizaban por primera vez la IG no aumentaron el riesgo de cáncer de mama, RR 1,13 (IC 95 %, 0,68-1,87, n = 4, P = 0,64).

Se concluye lo ya sabido, que existe un incremento del cáncer pancreático entre los nuevos usuarios de ISN y de IG, debido a una probable relación de causalidad. La IG se asoció a un incremento del cáncer pancreático y de próstata, pero no del cáncer colorrectal.

Hay que señalar que este metaanálisis presenta grandes limitaciones debido a la gran heterogeneidad de los estudios (inclusión de diabéticos tipo 1, etc.), la difícil definición (binaria) entre ISN y IG, en la que se incluyen sin querer otros agentes antidiabéticos (MET, SU, etc.), la inclusión de múltiples factores de confusión según los estudios, y la distinta metodología de estos, señalan.

- Colmers IN, Bowker SL, Tjosvold LA, Johnson JA. Insulin use and cancer risk in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab* 2012;38:485-506.

## ¿Mejora el control intensivo de la tensión arterial los resultados en el individuo con diabetes tipo 2?

La hipertensión arterial (HTA) es un importante factor de riesgo cardiovascular (FRCV) y su influencia en el RCV del individuo con DM2 es superior al individuo no DM2, e incluso superior al mismo control metabólico; de tal modo que, según leemos, entre el 35-75 % del RCV de estos sujetos es atribuible a la presencia de HTA.

Las cifras de buen control en el individuo con DM2, clásicamente, han sido más estrictas (130/80 mmHg) que en el no DM2, aun en ausencia de evidencias claras, como vimos en otros *post* anteriores. Sin embargo, si bien el umbral del 130/80 mmHg se basa en estudios observacionales, estudios recientes, tipo ECA, como el Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Blood Pressure (ACCORD-BP), han hecho dudar de este umbral. En concreto, el ACCORD-BP mostró que un control más estricto de la tensión arterial no reduce el RCV o la mortalidad, aunque sí influye en el riesgo de accidente cardiovascular (ACV), al tiempo que mostró que la cantidad de efectos adversos es sensiblemente mayor en los tratamientos intensivos que en los convencionales.

Por otro lado, el umbral de control no es un asunto baladí, pues para conseguirlo se precisan de media 3-4 fármacos antihipertensivos, con todo lo que supone de efectos adversos, costes, etc.

Por ello, era interesante desarrollar un metaanálisis que estudiara los efectos clínicos en el paciente con DM2 de los distintos puntos de corte del control de la tensión arterial y sus posibles efectos adversos.

Este reciente metaanálisis que comentamos se basa en ECA que comparan, en forma de intención de tratar, los efectos de un tratamiento intensivo (límite superior de 130/80 mmHg) frente a uno convencional (límite superior de 140-160/85-100 mmHg) en individuos con DM2.

Se hizo para ello una búsqueda en bases de datos electrónicas, Medline, Embase y Central, hasta mediados de 2011, de ECA realizados en individuos con DM2, que compararan los límites tensionales con los resultados. De las bases electrónicas se seleccionaron 3.494 estudios y, de estos, 55 estudios cumplieron los criterios para poder ser revisados. Al final fueron solo 5 los estudios y 7.312 los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para ser evaluados e incluirlos en el metaanálisis.

Como objetivos, se calculó la mortalidad por cualquier causa, objetivos macrovasculares, como mortalidad cardio-

vascular, infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (AVC) e insuficiencia cardíaca (IC); y como microvasculares, la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía.

Tras ello, se encontró que la fijación de objetivos más estrictos no se asociaba con una disminución significativa del riesgo de mortalidad, RR 0,76 (IC 95 %, 0,55-1,05), o del IAM, RR 0,93 (IC 95 %, 0,80-1,08), pero sí se asoció con una pequeña disminución del riesgo de AVC, RR 0,65 (IC 95 %, 0,48-0,86). Al analizar las diferencias de riesgo según umbrales estrictos, estos mostraron una mejoría absoluta en la disminución del riesgo de AVC y una diferencia absoluta de riesgo de -0,01 (IC 95 %, de -0,02 a -0,00). No había diferencias estadísticamente significativas entre las diferencias de riesgo con respecto a la mortalidad o el IAM.

La mortalidad cardiovascular, por su parte, fue recogida en tres de los estudios y fue significativamente más baja en el brazo intensivo del HOT (Hypertension Optimal Treatment), pero no en otros estudios como el ABCD o el ACCORD-BP. No encontraron diferencias en cuanto a la IC ni en el ACCORD-BP ni en el ABCD.

Sí hubo diferencias microvasculares, aunque no en el riesgo de enfermedad renal terminal (ERT). En el estudio ABCD-N, pero no el ABCD-H, se demostró una suave prevención en la progresión de la microalbuminuria. El estudio ACCORD-BP, por su parte, finalizó con menos casos de macroalbuminuria en el brazo intensivo (6,6 % frente a 8,7 %,  $P = 0,009$ ). Con la retinopatía no hubo diferencias aparentes.

Los datos sobre los efectos adversos solo los aporta el estudio ACCORD-BP, que muestra tasas más altas en el grupo intensivo (3,3 % frente a 1,7 %,  $P = 0,001$ ), incluso efectos adversos graves, del estilo hipotensión (0,7 % frente a 0,04 %), bradicardias y arritmias (0,5 % frente a 0,13 %), hiperpotasemia (0,4 % frente a 0,04 %).

Concluyen que, si bien es cierto que un control más estricto es capaz de disminuir ligera, pero significativamente, el riesgo de AVC en los individuos con DM2, no se encontraron evidencias de que estos umbrales redujeran el riesgo de mortalidad o de IAM.

En mi opinión, nada nuevo que no aportara el ACCORD-BP, vista la cantidad de pacientes y los pocos estudios de cierta heterogeneidad que se utilizan para este metaanálisis. Por lo tanto, continúa la incertidumbre al respecto.

- McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, et al. Intensive and Standard Blood Pressure Targets in Patients

With Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. Arch Intern Med 2012;172(17):1296-303.

### La cirugía bariátrica, los factores de riesgo cardiovascular y los resultados cardiovasculares

De la CB hemos hablado largo y tendido. Sus beneficios son evidentes, pero ello no quita que deban tenerse en cuenta los riesgos que conlleva la operación, dado que aún hoy tiene una morbilidad alta, nada desdeñable. Con todo, las técnicas quirúrgicas han mejorado y los pronósticos también.

Traemos a colación una revisión sobre el particular distinta, quizás más a largo plazo (alrededor de cinco años), que tiene que ver con la mejora de los FRCV de los individuos obesos, una vez que han sido operados, y su repercusión cardíaca. Pues es de todos conocidos que tanto la HTA como la DM2 y la dislipemia (HLP) aumentan el RCV y son causa de IC. Al mismo tiempo, sabemos que la pérdida de peso disminuye este RCV al actuar sobre dichos FRCV.

¿Cuál es el impacto de la CB sobre los FRCV y sobre la función cardíaca? Para ello se hizo una búsqueda en PubMed, Medline y la Cochrane sobre estudios clínicos que registraran los FRCV de los pacientes sometidos a CB entre enero de 1950 y junio de 2012. De ellos se extrajeron las características de los pacientes, el tipo de operación quirúrgica, la pérdida de peso, los cambios en los FRCV y los cambios detectados en la función cardíaca tras la operación.

Se encontraron 73 estudios que registraban los FRCV, que correspondieron a 19.543 individuos con una edad media de 43 años (76 % fueron mujeres) y sin enfermedad cardíaca previa. La prevalencia basal, previa a la cirugía, de la HTA fue del 44 %, la de la DM2 del 24 % y la de la HLP del 44 %.

Se realizó un seguimiento medio de alrededor de cinco años o 57,8 meses (rango entre 3-176), que constató una pérdida media de peso del 54 % (16-87 %). Tras ese período se encontró una mejoría o resolución de la HTA en el 63 % de los individuos, de la DM2 en el 73 % y de la HLP en el 65 %.

En los 713 individuos en los que se practicó la ecocardiografía se mostraron mejorías significativas de la masa ventricular izquierda, del tiempo de relajación isovolumétrico (de 84 a 72,9 milisegundos), etc.

Los autores, con todo, se percatan de las limitaciones del trabajo debidas a la heterogeneidad de los estudios, habida cuenta de que los criterios de los distintos FRCV y de los parámetros de las pruebas de imagen no fueron uniformes en todos ellos.

Podríamos decir que es una prueba más de que los beneficios de este tratamiento quirúrgico en individuos obesos se traducen directamente en la mejoría de los FRCV y con ello de la función cardíaca, lo que se manifiesta en reducciones significativas de la hipertrofia ventricular y en la mejoría de la función diastólica.

Sin embargo, el siguiente paso sería calcular el RCV, pero para este se precisan al menos 10 años de seguimiento, algo sobre lo que por el momento, hasta lo que conoce este comentarista, no hay excesivos estudios publicados para realizar una revisión sistemática o metaanálisis.

Sí es cierto que recientemente el Swedish Obese Subjects (SOS) Study en Suecia, sobre 2.010 personas obesas sometidas a diferentes técnicas de CB, frente a 2.037 controles obesos, después de 15 años de seguimiento, ha encontrado reducciones de hasta un 30 % en los ECV y de hasta un 50 % en la muerte cardiovascular. Concretamente en este estudio, la pérdida de peso a los 2, 10, 15 y 20 años fue de -23 %, -17 %, -16 % y -18 % en el grupo de CB frente a ligerísimos cambios en el grupo control. La CB se asoció a reducción de la mortalidad, HR = 0,71 (IC 95 %, 0,54-0,92, P = 0,01); en el IAM, HR = 0,71 (P = 0,02); en el ACV, HR = 0,66 (P = 0,008), y en el cáncer en mujeres, HR = 0,58 (P = 0,0008).

Dos trabajos que inciden en los resultados a medio/largo plazo de esta técnica quirúrgica en los individuos obesos.

- Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial: a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. J Intern Med 2013;273(3):219-34.
- Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, Schauer PR, Young JB. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. Heart 2012;98(24): 1763-77.



## Nueva entrega del ADDITION. Escasos beneficios del cribado de la diabetes tipo 2

Del cribado de la diabetes mellitus (DM) hemos hablado en otras ocasiones. Al margen de las evidencias, sabemos que la American Diabetes Association (ADA) recomienda que se realicen pruebas diagnósticas en todos los adultos con sobrepeso o en todos los adultos mayores de 45 años cada 1-3 años. Sin embargo, este, como otros organismos, se hace eco de que su justificación se encuentra en el diagnóstico precoz para a la sazón prevenir complicaciones. En este sentido, es lógico pensar que, cuanto antes se actúe sobre la glucemia y sobre los FRCV, menor será su repercusión ulterior sobre la morbilidad del diabético tipo 2.

Como vimos el año pasado, el estudio Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment In People with Screen Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION-Europe), siguiendo estos principios, estudió si un tratamiento multifactorial intensivo podía mejorar los resultados entre aquellos pacientes con DM2 detectados por cribado, frente a aquellos diagnosticados clínicamente.

Para ello, como vimos, se diseñaron dos fases. Una fase de cribado mediante un ensayo paralelo en Dinamarca, Holanda y Reino Unido, en pacientes entre 40-69 años sin DM conocida basada en cuestionarios y un test de glucosa capilar, o test de tolerancia oral a la glucosa, con los que diagnosticar la DM2. Y una segunda cuando estos pacientes con DM2 fueron aleatorizados a un tratamiento convencional de su DM2 o a un tratamiento multifactorial intensivo en una ratio 1/1.

La metodología del tratamiento multifactorial intensivo se hizo según las condiciones aplicadas básicamente en el estudio Steno-2, junto con un apoyo sanitario.

En este sentido, se acaban de publicar en *Lancet* por Simmons et al. los resultados del ADDITION británico (ADDITION-Cambridge), realizado en 33 centros de atención primaria (CAP) del este de Inglaterra.

En estos, los CAP fueron aleatorizados en centros de cribado y de no cribado (control) (5). En los de cribado se hizo un

tratamiento focalizado en el control glucémico y de los FRCV, pero de maneras distintas: o un tratamiento multifactorial intensivo (15) o un tratamiento convencional siguiendo las recomendaciones de las GPC (13). De los 16.047 individuos de alto riesgo entre 40-69 años (media: 58 años), 15.089 fueron invitados al cribado entre 2001 y 2006, donde 466 (3 %) fueron diagnosticados de DM2 y 4.137 fueron seguidos como controles.

Durante 10 años se recabaron 184.057 personas/año en el seguimiento, donde hubo 1.532 defunciones en los CAP de cribado y 377 en los de control, HR de mortalidad 1,06 (IC 95 %, 0,90-1,25). No se encontró reducción en los ECV, HR 1,02 (IC 95 %, 0,75-1,38), ni en el cáncer, HR 1,08 (IC 95 %, 0,90-1,30), ni en la mortalidad relacionada con la DM2, HR 1,26 (IC 95 %, 0,75-2,10), en el grupo que se invitó al cribado. Todo ello parece indicar que el cribado de la DM2 en individuos de riesgo a los que se les realiza una intervención multifactorial intensiva de los FRCV y de la glucemia tras el diagnóstico precoz no se traduce en beneficios claros en términos de salud. Queda abierto, en cualquier caso, dado el escaso tiempo transcurrido, su influencia en las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, etc.). Señalan que el grupo de intervención acusó levemente manifestaciones del tipo ansiedad, depresión, al tiempo que tuvo pocos efectos beneficiosos en los cambios de los estilos de vida, aunque sí una leve mejoría en los hábitos dietéticos. Se hacen eco de la baja prevalencia de la DM2 no diagnosticada (3 %), algo que influiría en la magnitud de los beneficios, si los comparáramos con países de alta prevalencia en este aspecto.

- Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, Khunti K, Rutten GE, Sandbæk A, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011;378(9786):156-67.
- Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, Sargeant LA, Williams KM, Prevost AT, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9855):1741-8.

## Metformina frente a las sulfonilureas en los eventos cardiovasculares

Al RCV en el sujeto diabético tipo 2 se lo ha relacionado con la simple condición de ser diabético tipo 2, con los niveles de control metabólico, medidos como HbA<sub>1c</sub>, con los FRCV que concurren en su evolución y también,

a la sazón, con los fármacos orales (ADO) que se utilizan en el control metabólico y de dichos FRCV. En este aspecto, nos viene a la cabeza el tema de la rosiglitazona retirada en Europa, pero mantenida con restricciones en

Estados Unidos. Pero pocos ensayos estudian las diferencias en ECV entre los dos fármacos más utilizados, la MET y las SU.

Sin embargo, no conviene olvidar que en el subgrupo de pacientes con sobrepeso del UKPDS que utilizaron MET (342), frente a los que solo utilizaron dieta (411), disminuyó el RR de muerte relacionada con la DM en un 42 %, y en un 36 % en cualquier causa de muerte. Y que el ADOPT (A Diabetes Outcome Prevention Trial), por su parte, también encontró diferencias parecidas entre los 4.360 sujetos aleatorizados a MET, rosiglitazona o glibenclámda durante los cuatro años que duró el estudio.

En este caso, en el estudio que comentamos, se utilizan los datos aportados por una cohorte nacional de la Veterans Health Administration (VHA), que se cruzaron con los de Medicare, con el fin de descubrir las tasas de ECV y la mortalidad por cualquier causa en los sujetos con DM2 que iniciaron su tratamiento con MET o con SU.

Las cohortes se hicieron de forma retrospectiva, utilizando la base del VHA, a partir del tipo de fármaco utilizado desde el 1 de octubre de 2001 hasta el 30 de septiembre de 2008, en la que se incluía el tiempo de utilización de la medicación, la dosis, las características demográficas y diagnósticas (ICD-9) y los datos de laboratorio. Se incluyeron individuos mayores de 18 años que recibieron atención dentro del VHA por una primera prescripción y cuando la siguiente se hizo al menos dentro de los 180 días y con una duración de al menos un año.

Los individuos expuestos a los ADO, lo hicieron a la MET y a las SU; y, dentro de estas, a la glibenclámda (glyburide) y a la glipizida. Se excluyeron las glitazonas y las combinaciones de MET-SU. Se hizo el seguimiento hasta que a uno de estos ADO se le añadió otro ADO (segundo nivel) o este fue cambiado.

De las 364.865 prescripciones incidentes de ADO, se excluyeron 667 por errores, 64.175 (17,6 %) por comorbilidad grave o utilización de cocaína, etc., y quedaron al final 285.347 prescripciones que correspondieron a 269.921 individuos con DM2. Según estos, el 50 % utilizaba MET, y el 40 % SU, y dentro de estas el 55 % utilizaba glibenclámda y el 45 % glipizida. Se excluyeron las combinaciones MET-SU, la rosiglitazona y la pioglitazona. Las tasas crudas correspondientes a los objetivos combinados por IAM y ACV o muerte de los 98.665 individuos con SU y de los 155.025 con MET fueron de 18,3 por 1.000 individuos/año en los usuarios de SU y de 10,4 por 1.000 individuos/año en los de MET. Existía una diferencia ajustada en la tasa de incidencia en los eventos con SU del 2,2 (IC 95 %, 1,4-3,0) por 1.000 individuos/año o HR ajustada (HRa) de 1,21 (IC 95 %, 1,13-1,30). Según los dos tipos de SU, la glibenclámda generó un HRa de 1,26 (IC 95 %, 1,16-1,37), y la glipizida una HRa del 1,15 (IC 95 %, 1,06-1,26).

En los ECV (IAM y AVC), excluidas las muertes, hubo unas tasas ajustadas de 13,5 por 1.000 personas/año en el grupo de SU y de 8,2 por 1.000 personas/año en el de la MET, HRa 1,16 (IC 95 %, 1,06-1,25).

Señalan como limitación que la mayoría de los individuos eran de raza blanca.

Concluyen que las SU, en comparación con la MET, en un tratamiento inicial de la DM2, se asocian a un incremento aleatorio de ECV o muerte, y concretamente a un 21 % de incremento en la hospitalización por IAM o AVC en el grupo de las SU frente a la MET. Sin embargo, no se aclara si la diferencia se debe al efecto beneficioso de la MET o al riesgo causado por el consumo de SU.

- Rounie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;157(9):601-10.

## El consumo de azúcar y el peso corporal

El azúcar (*sucrose*, sacarosa en español), un disacárido formado por una molécula de glucosa y una de fructosa, es un componente habitual en nuestra dieta, aunque su consumo ha ido aparejado con diversos efectos no deseables, del tipo de ECV, DM2, obesidad, gota úrica, esteatosis hepática, hiperactividad, caries dental, etc., sin que todos estos efectos tengan la suficiente base científica. En este aspecto, la revisión sistemática que comentamos examina ECA que comparan los resultados de ingestas con alto contenido de azúcares frente a otras con

bajo contenido, con el mismo balance calórico con respecto al peso corporal, pero excluidos aquellos diseñados con el propósito expreso de perder peso, tanto en adultos como en niños.

Se realizó una revisión sistemática en forma de metaanálisis según la metodología de la Cochrane Collaboration, ECA y cohortes prospectivas que relacionaran la ingesta de azúcar con cambios en la grasa corporal. Para ello, se utilizó OVID Medline, Embase, PubMed, el Cumulative Index

to Nursing and Allied Health Literature, Scopus. Estudios publicados hasta diciembre de 2011 y que cumplieran con unos criterios de inclusión. Así, se requirió que indicaran la ingesta total de azúcar, de los componentes de esta (expresados en cantidades y porcentajes de energía), la ingesta de azúcar que contenían no solo las comidas, sino también las bebidas azucaradas, y todo ello en forma de variables que fueran evaluadas en relación con al menos una medida de grasa corporal. Se incluyeron individuos sin enfermedades agudas, entre los que podía haber DM2, en ECA de al menos dos semanas de duración o cohortes de al menos un año de duración. Se separaron a su vez los efectos de los estilos de vida de aquellos derivados de intervenciones médicas. Con ello, se identificaron dos tipos de estudios: uno, con un brazo de intervención con consejos de incrementar o disminuir la ingesta de azúcar de los alimentos y bebidas, aunque no sobre el control del peso corporal, que denominaron estudios *ad libitum*; y otro grupo de ECA en el que se intentó sustituir los azúcares por otra clase de carbohidratos con la misma ingesta energética. Se descartaron los estudios en cuyo diseño se encontraba la pérdida de peso. Las medidas sobre los cambios en la grasa corporal incluían cambios en el peso, en el IMC, *z score* del IMC, circunferencia de cintura, porcentaje de grasa corporal, materia grasa y grasa en el tronco (%).

Finalmente, se eligieron 30 ECA de 7.895 y 38 cohortes de 9.445. Dentro de estos, la reducción de la ingesta de azúcares en los ECA *ad libitum* se asoció con un descenso del peso corporal de 0,80 kg (IC 95 %, 0,39-1,21;  $P < 0,001$ ),

al tiempo que incrementos en la ingesta de azúcares se asociaron con un aumento comparable en el peso corporal de 0,75 kg (IC 95 %, 0,30-1,19;  $P = 0,001$ ). Los estudios con sustitución isocalórica de los azúcares no mostraron cambios en el peso corporal (0,04 kg, -0,04 a -0,13). Los estudios en niños, los cuales inevitablemente incluyen recomendaciones en reducir la ingesta de alimentos azucarados y refrescos azucarados, no mostraron cambios en el peso corporal. Si bien es cierto que, al relacionar la ingesta de refrescos azucarados después de un año de seguimiento en estudios prospectivos, la OR sobre la condición de presentar sobrepeso u obesidad se incrementó a un 1,55 (1,32-1,82) entre los grupos de ingesta alta frente a aquellos de ingesta más baja. Como apuntaban, a pesar de la alta heterogeneidad de los estudios y los posibles sesgos debidos a su diseño, existe una tendencia consistente en las conclusiones. Unas conclusiones que apuntan a que, en los individuos que hacen una dieta *ad libitum*, la ingesta de más o menos azúcar en la comida o en la bebida tiene una relación directa con el peso corporal. Señalan, además, que los cambios en la grasa corporal relacionados con los cambios en la ingesta de azúcares estarían relacionados básicamente con cambios en la ingesta energética, pues cambios entre los mismos hidratos de carbono, con el mismo balance calórico, no se asociaron con modificaciones del peso.

- Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* 2012;346:e7492.

## La aplicación del Diabetes Prevention Program mejora claramente los indicadores metabólicos

Como sabemos, el Diabetes Prevention Program (DPP) fue un estudio de prevención de la DM2 en cuatro ramas. Una de ellas contaba con implementar cambios en los estilos de vida, y otra la prescripción de MET en individuos prediabéticos (PREDIAB) con sobrepeso.

A grandes rasgos, y como recordatorio, sabemos que se inició en 24 clínicas de Estados Unidos en 3.234 individuos, entre los años 1996-99, y demostró que pérdidas ligeras de peso mediante cambios en los estilos de vida (dietéticos y en la actividad física) modificaban sustancialmente el pronóstico de debutar como DM2. En la rama de la MET también se mostró que esta medicación era efectiva en la prevención de la DM2.

A los efectos de contenido del programa, el grupo de estilos de vida fue instado a realizar un cambio drástico en la dieta (menos calorías y grasas) y en la actividad física (150 minutos

semanales) con el objetivo de reducir el peso corporal un 7 % y mantenerlo hasta finalizar el estudio. El grupo de MET recibió tabletas de 850 mg cada 12 horas. El grupo placebo solo recibió tabletas sin acción alguna. Hay que señalar que tanto el grupo de MET como el de placebo también siguieron consejos sobre la dieta y ejercicio, eso sí, sin la intensidad del grupo de intervención. Recordamos que un grupo inicial con troglitazona se interrumpió por los efectos secundarios graves a nivel hepático. Tras este diseño, el DPP demostró que la MET redujo el peso corporal en 2,1 kg y permitió la reducción en el debut de la DM2 en un 31 % de los PREDIAB durante los 2,8 años que duró el estudio.

Sin embargo, lo verdaderamente importante fue que, en el grupo de los cambios en los estilos de vida, la reducción en el debut de la DM2 superó este porcentaje, llegando incluso al 58 %. Esta rama, como aquella, mostró que el obje-



tivo final de la pérdida de peso fue el mayor predictor en la aparición de la DM2.

El estudio Healthy Living Partnerships to Prevent Diabetes (HELP PD) que mostramos intenta examinar el impacto del programa DPP a los 24 meses en un grupo de individuos sobre los niveles de GB, la ISN, la insulinoresistencia, el peso, la circunferencia de cintura y el IMC. Por ello, y siguiendo los postulados del DPP, se reclutaron 301 individuos con una edad media de 58 años (261 completaron el estudio) con PREDIAB (GB 95–125 mg/dl), aleatorizados entre 2007 y 2011 o en un grupo de intervención, con el objetivo de perder un 7 % de peso a los seis meses y mantenerlo en el tiempo mediante la modificación de los estilos de vida (dieta hipocalórica y ejercicio físico) u otro con manejo habitual (con información escrita y dos visitas del dietista).

El grupo de intervención recibió visitas grupales cada semana hasta los seis meses y luego menos frecuentemente, y tres visitas dietéticas en el período estudiado. En este grupo, el 46,5 % disminuyó y mantuvo su peso un 5 % durante los dos años frente a un 15 % del grupo control ( $p < 0,001$ ). De la misma forma, un 21,3 % del grupo de intervención y un 5,3 % del grupo control perdió y mantuvo su peso por debajo del 10 % ( $p < 0,001$ ).

Los resultados fueron analizados por intención de tratar a los 18 y 24 meses, entre los años 2011–12, resultando que el grupo de la modificación de los estilos de vida disminuyó los niveles de GB en  $-4,35$  mg/dl, de ISN en  $-3,01$   $\mu$ U/ml, de insulinoresistencia en  $-0,97$ , de peso corporal en  $-4,19$  kg, de circunferencia de cintura en  $-3,23$  cm y de IMC en  $-1,40$ , todos ellos con una significación estadística de  $p < 0,01$ .

A los dos años, como hemos comentado, hubo una diferencia de  $-4,35$  mg/dl en los niveles de GB, y 4 individuos del grupo de intervención y 11 del control habitual debutaron como DM2, lo que arroja una reducción de la DM2 del 58 %, la misma del DPP original, aunque este no era el objetivo del estudio. Concluyen que la aplicación del DPP a los dos años disminuye claramente los indicadores metabólicos, de adiposidad y de insulinoresistencia. Un dato que complementa lo ya conocido de dicho programa.

- Katula JA, Vitolins MZ, Morgan TM, Lawlor MS, Blackwell CS, Isom SP, et al. The healthy living partnerships to prevent diabetes study: 2-year outcomes of a randomized controlled trial. *Am J Prev Med* 2013;44(4 Suppl 4):S324–32.

## ¿Mejoran los inhibidores de los DPP-4 el riesgo cardiovascular?

Sobre los inhibidores de los DPP-4 (dipeptidil peptidasa-4) solemos hablar de vez en cuando. Hemos comentado distintos metaanálisis sobre eficacia, efectos secundarios etc. De lo que no habíamos hablado es de la relación de estos antidiabéticos con el riesgo cardiovascular, un poco porque son fármacos recientes y no existe demasiada documentación al respecto.

Sin embargo, no es un asunto baladí, dado el revuelo que desató la rosiglitazona en su día o las publicaciones sobre las SU y las INS a este respecto. Y es que el tema de la seguridad cardiovascular es de lo que más preocupa a las agencias reguladoras; tal es el caso de la Food and Drug Administration (FDA). En un metaanálisis anterior, los autores de esta revisión encontraron una reducción significativa en la incidencia de los eventos cardiovasculares (ECV) en los individuos con DM2 que estaban siendo tratados con este tipo de fármacos, sin embargo, las fuentes de datos fueron limitadas. La explicación no quedó clara: si provenía de sus efectos favorables sobre los lípidos, sobre la tensión arterial o tenían otros efectos preventivos a nivel cardiovascular, pero desconocidos

hasta el momento. En este aspecto, se ha especulado sobre sus efectos sobre el endotelio, sobre el miocardio... La importancia de este metaanálisis radica en dos aspectos: 1) en los efectos de estos fármacos sobre los ECV, tales como IAM, AVC y la mortalidad cardiovascular; 2) en averiguar si la reducción del RCV pudiera ser debido a modificaciones sobre los FRCV habituales, tales como tensión arterial (TA),  $HbA_{1c}$ , lípidos, etc.

Para ello, de las bases de datos Medline y Embase, con términos que incluían a todos los DPP-4, se destacaron todos los ECA hasta el 1 de marzo del 2012, completando estos con ECA no publicados e identificados a partir de la FDA y de la European Medicines Agency. Los ECA evaluados tuvieron una duración de al menos 24 semanas, comparando cualquier DPP-4 con placebo u otros ADO o ISN, destacando todos los ECV, los efectos adversos y la mortalidad, y calculando la *odds ratio* Mantel-Haenzel (OR-MH) en un sistema de efectos aleatorios de cada uno de los ECV: IAM, AVC, mortalidad, etc., al tiempo que se determinaban los FRCV y la modificación del riesgo cardiovascular mediante la ecuación de riesgo del UKPDS Risk Engine.

Según esto, 70 ECA cumplieron los criterios de inclusión que supusieron 41.959 pacientes con un seguimiento de 44,1 semanas. Sin embargo, se analizaron 63 ECA, pues en siete no hubo ningún evento, siendo 23.451 individuos con inhibidores de los DPP-4 y 16.962 comparadores por año evaluado, que generaron 263 eventos en el primer grupo y 232 en el segundo. Con ello, el OR-MH fue de 0,71 (IC 95 %, 0,59-0,86) para ECV, de 0,64 (IC 95 %, 0,44-0,94) para IAM, de 0,77 (IC 95 %, 0,48-1,24) para AVC y de 0,60 (IC 95 %, 0,41-0,88) para mortalidad. Los datos fueron consistentes en las diferentes moléculas, pero la mayor significación estadística correspondió con la saxagliptina y la vildagliptina.

En cuanto a su efecto sobre la  $HbA_{1c}$ , partiendo de una  $HbA_{1c}$  media inicial de 8,2 %, el grupo de los DPP-4 redujo esta en -0,4 (-0,5 a -0,3,  $p < 0,01$ ). En cuanto al

RCV, introduciendo los distintos FRCV en la ecuación de riesgo de la UKPDS, la reducción esperada de la incidencia del IAM fue del 7,5 %. En este sentido, la reducción de la incidencia anual real de IAM frente al comparador fue del 0,45 % frente a la estimada del 0,42 %, o 79 casos incidentes estimados frente a los 61 observados ( $p = 0,12$ ).

Concluyen que el tratamiento con los DPP-4 reduce el riesgo de ECV, y particularmente del IAM, y cualquier causa de mortalidad en los DM2. La reducción del riesgo de IAM es mayor en realidad que la que proporciona el riesgo previsto, según ecuaciones de riesgo con los FRCV habituales.

- Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(2):112-20.

## La eficacia de las sulfonilureas. Una nueva revisión

Las SU son uno de los primeros fármacos orales que se introdujeron en el tratamiento de la DM2 y que aún hoy se siguen prescribiendo. Se indican en el 2.º escalón terapéutico en combinación, o en el primero cuando la MET está contraindicada o no se tolera.

En nuestro país, hasta la introducción de los DPP-4, el 80 % de los tratamientos de la DM2 llevaban SU, solas o en asociación. Su eficacia en reducción del porcentaje de  $HbA_{1c}$  se ha postulado en el 1,5 % (16 mmol/mol) según diversas GPC, un porcentaje que muchas veces se ha calculado en ECA en combinación con la MET, por lo que este resultado podría ser una aproximación. Las revisiones sistemáticas que actualmente han estudiado la eficacia de los ADO, en general, han introducido escasos ECA sobre las SU (habitualmente seis clásicos) y, según estos, la eficacia de estas moléculas se encontraría en alrededor de un 1 % (11 mmol/mol). En estas revisiones, los ECA incluían cambios de dosis, combinaciones con otros fármacos e incluso con la ISN.

El estudio que comentamos es una revisión sistemática de ECA que estudia la reducción de la  $HbA_{1c}$  mediante las SU, tanto en monoterapia frente a placebo o junto con otros fármacos. Se puso especial hincapié en que las SU mantuvieran dosis fijas para poder precisar con mayor fiabilidad la reducción de la  $HbA_{1c}$  y se compararon diferentes dosis en estudios *head-to-head* de diferentes SU. A su vez, se estudiaron los efectos adversos. Se hizo una búsqueda en bases de datos Medline, Embase y el Cochrane Central Register sobre ECA de al menos 12 semanas de duración,

hasta el 7 de diciembre del 2012. El objetivo primario fue evaluar los cambios en la  $HbA_{1c}$ , y el secundario, los efectos adversos y los cambios en las dosis de ISN y peso corporal. Se localizaron 4.308 ECA, pero se evaluaron e introdujeron en el metaanálisis 31 ECA, con una duración media de 16 semanas. Los ECA tuvieron duraciones que fueron de las 12 semanas a los 3 años e incluyeron pacientes de edades entre 34 y 66,5 años, y  $HbA_{1c}$  que fueron de 4,6 a 13,6 %.

Los nueve ECA de SU en monoterapia generaron 12 comparaciones y un descenso medio de 17 mmol/mol o 1,51 % (IC 95 %, 1,25-1,78) de la  $HbA_{1c}$  frente a placebo. Se evaluaron cuatro ECA de SU (1.381 participantes) añadidas a otros tratamientos orales, encontrándose unos descensos de 18 mmol/mol o 1,62 % (IC 95 %, 1,0-2,24) en comparación con otros tratamientos, pero existió una alta heterogeneidad.

En el caso de las SU añadidas a la ISN, se evaluaron 17 ECA (513 participantes), que mostraron descensos de la  $HbA_{1c}$  de 6 mmol/mol o 0,46 % (IC 95 %, 0,24-0,69), al tiempo que disminuyeron las dosis de ISN inyectadas. Se hacen eco de que dosis más altas de SU no reducen la  $HbA_{1c}$  más que dosis menores.

En cuanto a los efectos secundarios (7 ECA), las SU generaron más eventos hipoglucémicos moderados (55-60 mg/dl de glucemia con síntomas) que los comparadores, riesgo relativo 2,41 (IC 95 %, 1,41-4,10), pero ningún episodio de hipoglucemia grave (que precisara la ayuda de un tercero). No se detectaron otros efectos secundarios.

Existió una cierta heterogeneidad entre los estudios debido a las distintas SU y el tiempo de estudio de los ECA.

Podemos decir que las SU en monoterapia disminuyen la HbA<sub>1c</sub> ligeramente más que lo que hasta ahora se había publicado, al tiempo que, en contra de lo conocido, aumentar las dosis no incrementa su eficacia en el descenso

de la HbA<sub>1c</sub>. Las hipoglucemias son un efecto adverso claro.

- Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TW, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA<sub>1c</sub> in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2013 Mar 15. [Epub ahead of print].

## Existe asociación estadística entre el peso y la mortalidad en los individuos con diabetes recién diagnosticados

En otro número de esta revista hablamos de un metaanálisis que estudió la asociación entre el IMC en población general con cualquier causa de mortalidad, según las categorías aceptadas por la Organización Mundial de la Salud, extrayendo sus HR. Según este, la obesidad en grados 2 y 3 estaría asociada con mayor mortalidad por cualquier causa, pero con el sobrepeso y la obesidad grado 1 no solo existiría un incremento de mortalidad, sino que su tendencia sería a menor mortalidad.

Ahora traemos a colación otro estudio, pero en este caso en individuos con DM incidente, que estudia lo mismo. Como antecedentes, conocemos que en los estudios Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) y el PROactive los individuos con normopeso que perdían peso en el estudio tuvieron mayor mortalidad que aquellos con sobrepeso u obesidad; sin embargo, en estos existieron limitaciones por variables confusoras (edad, tiempo de evolución, ECV previa, etc.). En este sentido, para evitar la influencia de la duración de la DM o la pérdida de peso debida a la evolución de la DM, se comparó la mortalidad entre individuos con DM con peso normal y aquellos con sobrepeso u obesidad, pero con la particularidad de que fueran recién diagnosticados de DM.

Se incluyeron 2.625 individuos mayores de 40 años, de las cohortes del Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), del Cardiovascular Health Study (CHS), del Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA), del Framingham Offspring Study (FOS) y del Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), que se habían debutado como casos incidentes de DM. Estos estudios tenían recogidas las variables de peso, niveles de glucosa basal, medicación, etc. y un seguimiento en eventos y mortalidad durante un tiempo de alrededor de 15 años. Los 2.625 individuos generaron un seguimiento de 27.125 personas/año, y fueron clasificados en peso normal cuando su IMC estuvo entre 18,5-24,99, y sobrepeso u obesidad si el IMC fue ma-

yor o igual de 25. Según esto, el 11,2 % (293) de los individuos que debutaron con DM tuvieron un peso normal.

Durante el seguimiento, 449 individuos con DM murieron, 178 por causas cardiovasculares y 253 por otras causas. Las tasas de mortalidad, tanto total, cardiovascular o no, fueron más altas en los individuos DM de peso normal (284,8, 99,8, y 198,1 por 10.000 personas/año, respectivamente) que en aquellos con sobrepeso u obesidad (152,1, 67,8, y 87,9 por 10.000 personas/año, respectivamente). De la misma forma, comparando las características demográficas de los individuos DM2 con normopeso frente a los con sobrepeso u obesidad, las HR calculadas fueron de 2,08 (IC 95 %, 1,52-2,85) para la mortalidad total, de 1,52 (IC 95 %, 0,89-2,58) para la mortalidad cardiovascular y de 2,32 (IC 95 %, 1,55-3,48) para la mortalidad no cardiovascular. Estos resultados fueron consistentes en todas las cohortes estudiadas, aunque en estas sin significación estadística. Según esto, los individuos adultos DM con peso normal, en el momento de su debut como DM2, tendrían mayor mortalidad que aquellos con sobrepeso u obesidad; algo que no deja de sorprender. Con todo, podrían existir explicaciones al margen que pudieran explicar que en un contexto de insulinoresistencia el individuo delgado tuviera más mortalidad y que se debiera a causas subyacentes ajenas a la DM (enfermedades, hábitos tóxicos-tabaquismo) (aunque al parecer no es el caso), la imbricación de casos de *latent autoimmune diabetes in adults*, personas mayores, etc., u otras debidas al escaso número de individuos estudiados que se traduciría en una muy justa potencia estadística.

- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309(1):71-82.
- Carnethon MR, De Chavez PJ, Biggs ML, Lewis CE, Pankow JS, Bertoni AG, et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. *JAMA* 2012;308(6):581-90.