

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

Se han publicado los resultados del estudio Look AHEAD, que fue detenido prematuramente

En octubre del año pasado comentamos que el estudio Look AHEAD (Action For Health in Diabetes) había sido detenido prematuramente. Recientemente, en la última sesión de la American Diabetes Association en Chicago, fueron presentados los resultados finales y, al mismo tiempo, estos datos fueron publicados en el último número del *The New England Journal of Medicine*.

El Look AHEAD era un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico (16 centros de EE. UU.), diseñado en el año 1997 por el National Institutes of Health y el Centers for Disease Control and Prevention, con el que evaluar los efectos de la intervención sobre los estilos de vida (IEV) y sobre los resultados cardiovasculares en individuos con diabetes tipo 2 (DM2) con sobrepeso u obesidad, durante un seguimiento máximo de 13,5 años.

La IEV con la que conseguir una pérdida de peso durante largo tiempo es mediante la restricción calórica (1200-1800 kcal/d) y el ejercicio físico (175 minutos semanales de moderada o intensa actividad) en individuos con DM2. Para ello, se aleatorizó a 5145 individuos con DM2 en dos ramas: unos en tratamiento IEV, mediante intervención sobre la ingesta calórica y el ejercicio físico, y otro en tratamiento convencional (consejos estilo de vida [CAE]).

El Look AHEAD fue detenido a los 9,5 años de media al no poder reducir el objetivo primario (infarto agudo de miocardio, accidente vasculocerebral u hospitalización por angina de pecho) en el brazo intensivo frente al convencional. Y esto a pesar de conseguirse la pérdida de peso (10 % el primer año, 6,5 % los tres años siguientes y un 5 % a los 11 años del seguimiento) y la mejoría en la condición física del grupo de la IEV. En estos mejoró el control glucémico (hemoglobina glucosilada) y la mayoría

de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), como la tensión arterial, el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad y los triglicéridos; pero no así el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad, que no se modificó entre los grupos. Se generaron 403 eventos cardiovasculares en el IEV y 418 en el grupo control, o 1,83 y 1,92 eventos por 100 personas y año, respectivamente; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. El *hazard ratio* en el grupo de IEV fue del 0,95 (IC 95 % 0,83-1,09; $p = 0,51$).

En una publicación posterior se comentó que el grupo de IEV generó más remisiones (parciales o completas) de la DM2, con prevalencias del 11,5 % (IC 95 % 10,1-12,8 %) durante el primer año y del 7,3 % (IC 95 % 6,2-8,4 %) al cuarto año, comparadas con un 2,0 % en el grupo del CAE en ambos puntos de corte temporal. Asimismo, se señaló que, en adultos con DM2 y sobrepeso, la IEV con pérdida de peso se asoció con una mayor probabilidad de remisión parcial de la DM2 en comparación con el grupo CAE. Si bien es cierto que las remisiones absolutas de la DM2 fueron muy discretas.

Otro resultado marginal fue que el brazo de IEV estuvo asociado con una reducción del 31 % en el riesgo de enfermedad renal avanzada, y una reducción del 14 % en el riesgo de retinopatía diabética, aunque no hubo diferencias en cuanto a la neuropatía. También hubo mejorías en cuanto a la depresión asociada a la DM2.

Al margen de estos beneficios marginales, apuntan que el fracaso del Look AHEAD se debió, en primer lugar, a la selección de la población estudiada, a la intervención en ambos grupos y a las expectativas puestas en los resultados. Se comenta que se identificaron individuos más sanos de lo esperado, excluyendo a aquellos con alto riesgo cardio-

vascular; además, con ambas intervenciones mejoraron los FRCV en ambos grupos (así, se utilizaron menos estatinas, antihipertensivos e insulina en el grupo IEV, algo que en el editorial se apunta como la causa principal del fracaso) y a la vez mejoró el cuidado de los eventos cardiovasculares agudos de ambos grupos.

Tal vez, de haberse continuado (los cambios a nivel cardiovascular precisan hasta 20 años), las diferencias podrían haberse notado.

Las conclusiones son que las IEV con pérdida de peso en individuos con DM2 con sobrepeso u obesidad no reducen las tasas de eventos cardiovasculares.

- The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2

Diabetes. N Engl J Med 2013 Jun 24. [Epub ahead of print]

- Ryan DH, Espeland MA, Foster GD, Haffner SM, Hubbard VS, Johnson KC, et al.; Look AHEAD Research Group. Look AHEAD (Action for Health in Diabetes): design and methods for a clinical trial of weight loss for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes. Control Clin Trials 2003;24(5):610-28.
- Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J, et al.; Look AHEAD Research Group. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. JAMA 2012;308(23):2489-96.
- Gerstein HC. Do lifestyle changes reduce serious outcomes in diabetes? N Engl J Med 2013;369(2): 189-90.

El riesgo de tener diabetes tipo 2 depende del tipo de estatina

Hemos comentado en diversas ocasiones el riesgo de debutar con diabetes tipo 2 (DM2) tras el tratamiento con estatinas. Hablamos de cómo, tras las conclusiones del Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER), este tema ha ido cobrando importancia, pues existió en él un incremento de un 9 % en el riesgo de debutar como DM2 en los 90 000 individuos estudiados, lo que significó un número de pacientes a tratar (NND) de 165 (92 a 781) durante 1,9 años para producir un caso de DM2.

El metaanálisis de Sattar N et al. (13 ensayos clínicos correspondientes a 91 140 personas) mostró cómo uno de cada 255 pacientes tratados con estatinas (IC 95 % 150-852) durante cuatro años se convertiría en DM2 (un paciente de cada 1000 tratados al año). Asimismo, también se señaló cómo se evitarían 5,4 muertes por eventos cardiovasculares (ECV). O sea, que el balance sería de 1 a 9 a favor de los ECV evitados.

El metaanálisis de Preiss D et al. señaló la importancia de las dosis de estatinas en este efecto secundario, destacando que el NNT para prevenir un ECV en prevención primaria sería de 155, cuando los NND de DM2 serían de 498. Y con Ridker PM se vio que el riesgo de generar DM2 estaba relacionado con los factores de riesgo de debutar como DM2, aunque justamente en estos el beneficio del tratamiento con estatinas fue mayor (39 % de reducción del objetivo primario, frente

a un 28 % de incremento de DM2). Hasta aquí podemos concluir que los beneficios exceden a los riesgos de debutar como DM2.

Sin embargo, desde entonces, la Food and Drug Administration (FDA) obliga a indicar en el etiquetaje de estas sustancias el posible incremento de riesgo de DM2 que conlleva su consumo. A este respecto, un reciente estudio sobre los datos aportados por 500 consultas médicas de UK, correspondientes a 285 864 individuos entre 50-84 años, con un seguimiento medio de 29 meses, en los que ya se había iniciado el tratamiento, entre enero del 2000 y diciembre del 2010, encontró que, en el seguimiento de 1,2 millones de personas/año, hubieron 13 455 casos de DM2 y 8932 defunciones. Según este, la utilización de estatinas se asoció a un incremento del riesgo de debutar como DM2, *hazard ratio* (HR) 1,45 (1,39-1,50), que, ajustándolo a posibles variables confundidas, se mostró como un HR 1,14 (1,10-1,19), no explicándose estos riesgos por las diferencias de supervivencia entre los grupos, como se había apuntado previamente. De todas las estatinas, la atorvastatina (HR 1,22) y la simvastatina (HR 1,14) se asociaron a mayor riesgo de generar DM2.

Con respecto a las evidencias sobre el comportamiento particular de cada estatina en este problema, era conocido que la pravastatina mejora la sensibilidad a la insulina (por eso la FDA no le obliga al etiquetado), al tiempo que

la simvastatina y la atorvastatina reducen la secreción insulínica. De ahí que el segundo trabajo que comentamos examinara el riesgo de debutar como DM2 según las diferentes estatinas en Ontario (Canadá) en individuos mayores de 66 años, sin DM2, que empezaron el tratamiento (nuevos tratamientos) con estatinas entre el año 1997 y el 2010. Se ha de tener en cuenta a la pravastatina como referencia; el riesgo de la atorvastatina, HR ajustado 1,22 (IC 95 % 1,15-1,29); de la rosuvastatina 1,18 (IC 95 % 1,18-1,26) y de la simvastatina 1,10 (IC 95 % 1,04-1,17). No se encontró un riesgo aumentado entre la gente que utilizaba la fluvastatina 0,95 (IC 95 % 0,81- 1,11) o la lovastatina 0,99 (IC 95 % 0,86-1,14). En riesgos absolutos de debutar como DM2, hubo entre 31-34 DM2 por 1000 personas y año con atorvastatina o rosuvastatina. Según este análisis, hubo menor riesgo de la simvastatina (26 por 1000 personas/año) frente a la pravastatina (23 por 1000 personas/año).

Las conclusiones se mantuvieron independientemente de que las estatinas se utilizaran en prevención primaria o secundaria. Según estas y comparados con la pravastatina, el tratamiento con estatinas de gran potencia (rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina) podría estar relacionado con el incremento del riesgo de debutar como DM2, y sería consistente con los resultados aportados con estudios previos.

- Danaei G, García Rodríguez LA, Fernández Cantero O, Hernán MA. Statins and Risk of Diabetes: An analysis of electronic medical records to evaluate possible bias due to differential survival. *Diabetes Care* 2013;36(5):1236-40.
- Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ* 2013;346:f2610. doi: 10.1136/bmj.f2610.

Las sulfonilureas y la seguridad cardiovascular

Una de las grandes preocupaciones que se tienen con los fármacos hipoglucemiantes es su comportamiento frente a los eventos cardiovasculares (ECV) del individuo con diabetes tipo 2 (DM2), pues esta condición aumenta ya de por sí este riesgo. Fármacos como la rosiglitazona fueron retirados en Europa por aumentar el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM); sin embargo, otros, como la metformina (MET), la pioglitazona y los inhibidores de los DPP-4, han mostrado, por el contrario, efectos beneficiosos. La insulina, a falta de más información, sería neutral, afirman.

Las sulfonilureas (SU) son un capítulo aparte, pues existen evidencias anteriores con la tolbutamina que se asociaron con un aumento de la mortalidad. En el UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), las SU tuvieron un comportamiento parecido a las insulinas, pero inferior a la MET en los individuos con sobrepeso. Y en el Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD), la glibenclamida no fue distinta a la rosiglitazona en los ECV, lo que hizo replantearse esta sustancia en muchos países. A su vez, en individuos con ECV, la MET mostró ser superior a la gliclazida.

Las explicaciones se encuentran en que las SU actúan sobre los canales de potasio dependientes del ATP del miocardio de estos pacientes, empeorando la capaci-

dad de los miocardiocitos a adaptarse a la isquemia. Por otro lado, la hipoglucemia es un efecto secundario que se asocia a ECV.

Esta revisión sistemática y metaanálisis es una evaluación global de los datos disponibles hasta el momento sobre el riesgo de ECV de las SU en individuos con DM2.

De las bases de datos de *Medline*, *Embase* y la *Cochrane database*, se buscaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA), hasta el 31 de octubre del 2012, que contuvieran los términos «*sulfonylureas, glimepiride, glyburide, glibenclamide, carbutamide, tolazamide, tolbutamide, gliclazide, glipizide, chlorpropamide, gliquidone o acetohexamide*». Se les aplicó diversos criterios que incluían que fueran aleatorizados, de al menos 24 semanas de duración, sobre individuos con DM2 y que se comparasen con placebo u otros fármacos hipoglucemiantes. Se determinó la incidencia de ECV mayores (ECVM), que incluía: muerte cardiovascular, IAM no fatal, accidente vasculocerebral (AVC), síndrome coronario agudo e insuficiencia cardíaca. Se calculó el Mantel-Haenzel odds ratio (MH-OR) para cada una de las variables.

Así, de 115 ECA seleccionados, 62 mostraron información sobre ECVM y 30 tuvieron al menos un ECV. Estos incluyeron la información de 20 885 pacientes con

SU y 24 603 con comparadores y una duración media de 70 semanas.

Con ello, el MH-OR de SU en el objetivo principal (incidencia de ECVM) en cinco ECA frente a los inhibidores de los DPP-4 fue de 1,85 (IC 95 % 1,20-2,87; $p = 0,005$) y de 1,08 (IC 95 % 0,86-1,36; $p = 0,52$) frente a otros comparadores, no encontrándose diferencias significativas en estos.

El MH-OR frente a IAM fue de 0,88 (IC 95 % 0,75-1,04; $p = 0,13$) y de 1,28 (IC 95 % 1,03-1,60; $p = 0,026$)

para el AVC. En cuanto a la mortalidad, se encontró incrementada con las SU MH-OR 1,22 (IC 95 % 1,01-1,49; $p = 0,047$).

Concluyen que las SU en individuos con DM2 se asocian con mayor mortalidad y mayor riesgo de AVC, aunque globalmente la incidencia de ECVM no se encontró afectada.

- Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013 Apr 17. [Epub ahead of print]

La European Medicines Agency (EMA) se pronuncia: la insulina glargina no produce cáncer

Hace escasos días comentamos el artículo de Owens en *Diabetes Care*, donde, de alguna manera, se ponía el punto y final a una polémica con respecto a la insulina glargina (IG) que se remonta a años atrás (2009). Según este, la IG no mostraría diferencias sustanciales en riesgo de cáncer y a nivel cardiovascular con respecto a las insulinas humanas u otro tipo de análogos de la insulina.

Recientemente, nos hemos enterado de que la European Medicines Agency ha difundido un escrito (30 de mayo) en el que aclara y concluye, con los datos poblacionales que al respecto se conocen, que las evidencias hasta el momento no muestran que la IG incremente el riesgo de cáncer.

La Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use, en seguimiento de sus iniciales resoluciones (2009) en las que mostraban las limitaciones e inconsistencias de los estudios epidemiológicos hasta el momento,

por lo que señalaba en su día que no se podía confirmar o excluir dicha posibilidad, en este momento concluye que, con los datos de los que se dispone, no existe un riesgo mayor de cáncer y que el balance riesgo/beneficio de la IG sigue sin variaciones. Para ello, se han revisado los datos de tres grandes estudios poblacionales: dos de cohortes (uno europeo y otro de EE. UU., de 175 000 y 140 000 pacientes, respectivamente) y uno caso-control realizado en Canadá, Francia y UK (775 pacientes con DM2 con cáncer de mama frente a DM2 sin cáncer de mama).

Siguen las buenas noticias para la IG.

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/05/WC500143823.pdf.
- Owens DR. Glargine and cancer: can we now suggest closure? *Diabetes Care* 2012;35(12):2426-8.

La hipoglucemia y los eventos cardiovasculares

Está demostrado que el control glucémico mejora o reduce las complicaciones del individuo con diabetes (DM) a lo largo del tiempo. Algo que queda bien establecido en las complicaciones microvasculares, pero que no lo hace con la misma contundencia en las macrovasculares.

Sabemos que la otra cara de la moneda del buen control metabólico es el riesgo de presentar hipoglucemias.

La relación de estas con los eventos cardiovasculares es un tema controvertido que se mantiene abierto.

Sabemos que los conocidos estudios Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) y Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) mostraron que el control intensivo no mejoraba el riesgo cardiovascular en ciertos

pacientes con DM tipo 2 (DM2), y que incluso podía llegar a empeorarlo, incrementando la mortalidad, como se vio en el Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD). La implicación de la hipoglucemia en estos resultados no quedó, como hemos comentado en otros post, del todo clara, pero hizo sospechar que un control estricto de la glucemia en ciertos casos no es beneficioso y puede ser contraproducente. Con todo, son pocos los estudios que evalúan el papel de la hipoglucemia en los eventos cardiovasculares.

El estado de hipoglucemia (inferior a 70 mg/dl) genera que la neuroglucopenia cerebral provoque la secreción de hormonas contrarreguladoras adrenales (adrenalina, etc.) que tienen efectos cardiovasculares, algo que puede ocurrir en ausencia de síntomas clínicos de hipoglucemia. Si esta situación es recurrente, el cerebro se adapta y modula su respuesta clínica con cada vez menos concentración de glucemia, ocasionando que, al enmascarse la sintomatología, se prolongue el estado de hipoglucemia, lo que aumenta el riesgo cardiovascular, según señalan. Sin embargo, el estado hipoglucémico es como una punta de iceberg, pues los eventos hipoglucémicos leves, que son muy comunes y mucho más frecuentes que los sintomáticos que precisan ayuda (graves), pueden no ser identificados, como muestran en ciertos estudios en diabéticos tipo 1 (DM1), lo que da cuenta del problema.

La prevalencia de la hipoglucemia no es solo privativa de la insulino terapia (ISN) y del individuo DM1, pues, como apuntan en un estudio en individuos con DM2, afecta al 12 % de los individuos tratados con dieta, al 16 % de los que utilizan antidiabéticos orales y al 30 % de los tratados mediante ISN, que presentarían síntomas clínicos de hipoglucemia. En estos estudios se muestra que existe mayor riesgo en aquellos con ISN, a los que se les somete a una optimización de la HbA1c, a los individuos jóvenes (DM1) y a aquellos con antecedentes de hipoglucemias previas. Con todo, determinar la incidencia de estos episodios es complicado, sobre todo cuando no existe conciencia de ello, por lo que este problema suele estar infraestimado.

En general, dentro los factores que son causa de hipoglucemia se incluye el ejercicio físico, el alcohol, individuos de más edad, disfunción renal, infecciones, disminución de la ingesta calórica y alteraciones mentales (demencia, depresión, etc.).

Los estudios VADT y ACCORD identificaron el problema de la hipoglucemia, aunque no estuvieron diseñados para su estudio. El Bezafibrate Infarction Prevention study, en 14 670 individuos con enfermedad coronaria

(EC) en prevención secundaria, mostró que la hipoglucemia se destacó como un predictor de mortalidad por cualquier causa con un *hazard ratio* (HR) de 1,84, pero no de mortalidad por EC.

Por regla general, los grandes estudios han mostrado más eventos cardíacos en los brazos de tratamiento intensivo frente a los convencionales. Si bien es cierto, este hecho no se ha demostrado siempre, pues en el Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D), aun mostrándose más hipoglucemias graves en el grupo de ISN (9,2 %) que en el otro grupo (5,9 %), el número de eventos cardiovasculares no varió significativamente entre ambos.

Por otro lado, los estudios del síndrome *dead-in-bed* (muerte en la cama), definido como muerte súbita por la noche en individuos DM1, aun su escasa potencia, ha mostrado algunos casos de daños cerebrales irreversibles y muerte, y en otros casos súbitos de muerte mientras se dormía. Así, se ha mostrado (Gill et al.) que, en estos pacientes con DM1, la hipoglucemia grave se asocia a prolongaciones del espacio QT del ECG y a arritmias cardíacas.

La asociación entre la hipoglucemia grave y los déficits focales, ataques isquémicos transitorios reversibles con la administración de glucosa, son conocidos. Sin embargo, la relación de la hipoglucemia con los accidentes cerebrovasculares (AVC) son aún hoy controvertidos. Aunque sí que existen estudios que relacionan esta condición con trastornos cognitivos y la demencia. El mismo ADVANCE se hizo eco de ello (HR 2,1).

Con todo, no se sabe si la hipoglucemia es la causa directa de dicha patología o están relacionados con alteración del flujo sanguíneo cerebral.

La hipoglucemia induce la secreción de glucagón e incrementa la respuesta simpaticoadrenal, aumentando las concentraciones de adrenalina y norepinefrina al tiempo que de la hormona adrenocorticotropa y de los glucocorticoides. Asimismo, indirectamente se afectan los mecanismos inflamatorios, como la secreción de citocinas, la función endotelial, la coagulación y la fibrinólisis.

Las catecolaminas incrementan la contractilidad miocárdica y, con ello, el trabajo miocárdico, aumentando la demanda de oxígeno, lo que puede inducir isquemia en individuos con EC. Además, induce alteraciones del espacio QT, del PR y de depresiones del espacio ST. Algún trabajo ha sugerido que la hipokaliemia durante la hipoglucemia pudiera generar alteraciones de repolarización.

En fin, un interesante artículo que aborda todas las evidencias, desde una u otra vertiente, que tienen que ver el riesgo cardiovascular de las hipoglucemias en el individuo con DM.

Aun con la cantidad de estudios epidemiológicos que asocian la DM a los eventos cardiovasculares, la re-

lación de causalidad todavía no queda del todo demostrada, por lo que queda abierta la puerta a posteriores estudios.

- Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010;33(6):1389-94.

La betatrofina, una esperanza en la regeneración de las células β pancreáticas

Algún medio de comunicación general se ha hecho eco de un descubrimiento, aún en fase experimental en animales, que, según ellos, puede revolucionar el tratamiento de la diabetes (DM): el descubrimiento de una sustancia (hormona) que puede, en animales de experimentación, regenerar las células β pancreáticas.

El tema de la regeneración de las células β pancreáticas se puso de moda con la investigación de las células madre, y actualmente con la irrupción de los fármacos que actúan sobre el sistema incretínico, sin que ambas líneas hayan llegado por el momento a resultados factibles aplicables en humanos.

En este sentido, el Departamento de células madre y biología regenerativa del Instituto de Células Madre de Harvard (EE. UU.) ha publicado en la revista *Cell* como que, en un modelo de ratas de laboratorio al que se provoca una insulinoresistencia (modelo de diabetes tipo 2), se induce la proliferación de las células β pancreáticas mediante la utilización de una sustancia, la betatrofina, que se expresa en las células del hígado y del tejido graso. La expresión de esta hormona en forma de proliferación

de las células β pancreáticas se ha observado en otros modelos animales de insulinoresistencia y durante la gestación. Al parecer, en el embarazo se genera un estado de insulinoresistencia (de ahí la diabetes gestacional) que induce una sobreproducción de insulina, lo que, además de controlar la glucemia, sirve en el desarrollo del feto. En este punto, al parecer es donde la betatrofina intervendría.

Esta expresión de la betatrofina en el hígado del ratón genera la proliferación de las células β pancreáticas y la expansión de la masa de las células β pancreáticas y, como consecuencia de ello, se mejora la tolerancia a la glucosa.

La importancia de ello está en que, de confirmarse en modelos humanos (que no siempre ocurre), el tratamiento con esta hormona incrementaría la insulinoemia endógena y con ello disminuiría la necesidad de insulina.

- Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation. *Cell* 2013 Apr 24. [Epub ahead of print]

¿Aumenta la cirugía bariátrica el riesgo de cáncer colorrectal?

La obesidad es un problema de salud pública que continúa su ascenso imparable. Definida como aquella situación en la que el índice de masa corporal (IMC) supera los 30 kg/m², es el sustrato de diversos trastornos físicos y metabólicos. En este sentido, la cirugía de la obesidad (metabólica o bariátrica [CB]) está creciendo imparable en el mundo desarrollado. Los beneficios cardiovasculares y metabólicos de esta cirugía son evidentes y han sido recogidos en otros post anteriores.

Del tema del cáncer nada se sabía hasta ahora, pero se suponía que su incidencia debía descender, debido a la pérdida de peso, al descenso de la insulinoresistencia, etc. Sin embargo, los resultados previos del estudio que comentamos sobre el cáncer de colon (CC) han ido en el sentido contrario. En otros cánceres, como el de mama, próstata, endometrio o riñón, al parecer no existiría repercusión.

Se planteó la hipótesis de que la CB se asociaba a mayor riesgo de CC tras períodos de más de 10 años (según la historia natural de este tipo de cáncer), determinándose los cocientes de incidencia estandarizada (CIE) de esta patología durante el seguimiento de estos pacientes tras la CB.

Se trata, por tanto, de un estudio poblacional sobre una cohorte sueca de individuos mayores de 18 años con antecedentes de obesidad, según el Swedish Patient Register, desde el 1 de enero de 1980 (cuando se empezaron a hacer CB en Suecia) hasta el 31 de diciembre del 2009. De este registro se seleccionaron dos cohortes: 1) Una con obesos a los que se les practicó una CB (gastroplastia, banda gástrica ajustable o baipás en Y de Roux). El criterio de CB en Suecia se restringió a pacientes obesos con IMC ≥ 40 kg/m² o IMC ≥ 35 kg/m asociado a morbilidad. 2) Y la segunda cohorte sobre aquellos obesos a los que no se les practicó la CB según el mismo registro. El diagnóstico de CC se documentó del Swedish Cancer Register.

Se analizaron los datos de 77 111 individuos: 15 095 de la cohorte de CB y 62 016 de los no quirúrgicos. Fueron analizados en una media de 10 años (1-30 años) 146 810 personas/año de la cohorte de CB, en la que se identificaron 70 casos incidentes de CC. En la cohorte sin CB se identificaron 373 casos durante un seguimiento medio de 7 años (1-3 años), 411 041 personas/año.

Si bien es cierto que la incidencia acumulada de CC en la cohorte de CB (48/ 100 000 personas/año) fue más baja que en aquellos no operados (91 casos por 100 000 personas/año), la CIE fue de 1,60 (IC 95 % 1,25-2,02) en el grupo CB frente a 1,26 (IC 95 % 1,14-1,40) del grupo control. El riesgo de CC se incrementó con el tiempo transcurrido en el grupo del CB, de tal modo que el CIE tras 10 años fue de 2,00 (IC 95 % 1,48-2,64), algo que no sucedió en el grupo control.

Según estos datos, la CB estaría asociada al incremento del riesgo de CC a lo largo del tiempo.

¿Cuál sería la causa? No queda claro, pero en el baipás gástrico se ha observado una hiperproliferación de la mucosa rectal que dura al menos tres años tras la cirugía, que se relaciona con ciertos factores de crecimiento tumoral generados por los efectos de la malabsorción que genera esta técnica quirúrgica. Otras hipótesis tienen que ver con cambios en la flora intestinal.

La consecuencia inmediata es que estos pacientes deberían ser evaluados periódicamente (colonoscopia) para prevenir esta patología.

- Derogar M, Hull MA, Kant P, Ostlund M, Lu Y, Lagergren J. Increased risk of colorectal cancer after obesity surgery. *Ann Surg* 2013;258(6):983-8.

¿Hay que restringir la fruta en el individuo con diabetes tipo 2 recién diagnosticado?

La dieta es una de las tres patas en las que se asienta el tratamiento del individuo con diabetes tipo 2 (DM2). Los aspectos calóricos, por un lado, y la proporción de los principios inmediatos, por otro, son fundamentales para poder abordar adecuadamente este capítulo del tratamiento del individuo con DM2. Dentro de esto, se recomienda favorecer la ingesta de la fibra dietética aportada por frutas y verduras. Sin embargo, estos alimentos no solo tienen fibra, sino que aportan vitaminas, antioxidantes útiles en la prevención de las enfermedades cardiovasculares y del cáncer. Además, y eso es lo que más nos preocupa, son vehículo de azúcares que afectan de alguna manera a la carga glucémica de estos individuos; de ahí que, por lo general, se recomienden dos piezas de fruta diarias. Si bien es cierto que existen pocos estudios *ad hoc*, y los que hay no han podido demostrar relación entre la ingesta de frutas con el control glucémico. Todos

ellos son estudios observacionales y se han realizado en individuos sin DM2, por lo que la cuestión queda en el aire. El estudio que comentamos va en este sentido, si existe algún impacto negativo en la ingesta de fruta por parte de los niveles glucémicos en individuos DM2 recién diagnosticados.

En este aspecto, en un estudio aleatorizado en paralelo con los dos tipos de dietas durante 12 semanas de duración, se comparó la restricción de fruta a un máximo de dos piezas diarias frente al consejo de ingerir dos piezas diarias como mínimo frente a la mejoría del control glucémico en individuos con DM2. Los individuos captados estaban afectados de DM2, con una duración de su enfermedad inferior a 12 meses y con valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) inferiores a 12 %. Todos ellos fueron estudiados por el Departamento de Nutrición del Hospital Regional

de West Jutland. De los 136 individuos captados, 63 fueron al final aleatorizados (38 en cada rama). Los dos tipos de dietas fueron las habituales en la DM2, con: 1) el consejo de ingerir al menos dos piezas de fruta diariamente (AF), o 2) no comer más de dos piezas de fruta diaria (BF). Ambos grupos tuvieron dos visitas con el dietista, una al inicio del estudio y otra al final del mismo. El principal objetivo fue determinar los cambios generados en la HbA1c, y los objetivos secundarios, los cambios en la ingesta de frutas, el peso corporal y la circunferencia de cintura. Una pieza de fruta fue estandarizada a un contenido aproximado de 10 g de carbohidratos (100 g de manzana, 50 g de plátano o 125 g de naranja). Frutas frescas y enteras, no en forma de zumo. El análisis estadístico fue hecho por «intención de tratar».

El estudio fue finalizado prematuramente debido a limitaciones presupuestarias y de tiempo. Si bien es cierto que no hubo abandonos y las variaciones de HbA1c fueron menores a las estimadas, manteniendo una potencia estadística del 90 % para detectar diferencias de 0,7 % entre las HbA1c de ambos grupos.

En cuanto a las diferencias entre los 63 individuos reclutados, hubieron más que tomaban antidiabéticos orales (ADO) en el grupo de AF que en el de BF (22 frente a 12; $p = 0,02$). Las diferencias en la ingesta de fruta significaron un incremento de 125 g (IC 95 % 78-172) en el

grupo de AF y una disminución del 51 g (IC 95 % -18 a -83) en el BF.

En cuanto al objetivo primario, hubo una significativa reducción de la HbA1c en ambos grupos; el grupo de AF varió de $6,74 \pm 0,2$ a $6,26 \pm 0,1$ %, y el de BF, $6,53 \pm 0,2$ a $6,24 \pm 0,1$ %, o lo que es lo mismo, una reducción de la HbA1c de $0,49 \pm 0,2$ en el AF y del $0,29 \pm 0,1$ % en el BF, que no significó diferencia estadística alguna entre los grupos (0,19 %; IC 95 % -0,23 a 0,62). Ajustando por la utilización de ADO, tampoco hubo variaciones estadísticas. Asimismo, tampoco hubieron diferencias estadísticas en la reducción del peso corporal ($2,5 \pm 0,5$ frente a $1,7 \pm 0,5$ kg entre AF y BF) y de la circunferencia de cintura ($4,3 \pm 0,6$ frente a $3,0 \pm 0,6$ cm entre AF y BF).

Se puede concluir que las diferencias en la ingesta de fruta entera con base en una dieta convencional en individuos adultos con DM2 recién diagnosticada y con sobrepeso no modifican estadísticamente el control glucémico, el peso y el diámetro de cintura. Con todo, en mi opinión, estas conclusiones no son extrapolables a individuos DM2 evolucionados en tratamiento insulínico

- Christensen AS, Viggers L, Hasselström K, Gregersen S. Effect of fruit restriction on glycemic control in patients with type 2 diabetes - a randomized trial. *Nutr J* 2013;12:29.