

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

Las sulfonilureas y el riesgo cardiovascular

No hace mucho hablamos, con base en el metaanálisis de Monami et al., sobre la seguridad cardiovascular de las sulfonilureas (SU). Como comentamos, la historia de los riesgos de las SU se remonta a la tolbutamina, en la que se constató un aumento de la mortalidad antes de su retirada. En el UK Prospective Diabetes Study, el comportamiento cardiovascular de las SU fue peor que el de la metformina (MET) en los individuos con diabetes tipo 2 (DM2) con sobrepeso, pero parecido al de las insulinas. Sin embargo, comentamos como en el Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes, en el que se evaluaban tres tipos de antidiabéticos, la glibenclamida no se diferenció de la rosiglitazona en los eventos cardiovasculares, lo que dio que pensar. El metaanálisis de Monami et al., con 20 885 pacientes con SU y 24 603 con comparadores, y de una duración media de 70 semanas, mostró que la incidencia de eventos cardiovasculares (ECV) mayores no se encontró afectada, pero sí la mortalidad: *odds ratio* (OR) = 1,22 (1,01-1,49); $p = 0,047$. La explicación apuntada se encontraría en que las SU empeorarían la capacidad de los miocardiocitos a adaptarse a la isquemia, a la vez que las posibles hipoglucemias se podrían relacionar con mayor riesgo de ECV (algo que Monami et al. no demostraron).

En este caso, Phung et al. hacen una búsqueda en las bases de datos de MEDLINE y en el Cochrane Central Register of Controlled Trials sobre ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o estudios observacionales (cohortes y caso-control) en individuos con DM2, en los que se compara la utilización de las SU frente a la no utilización de SU (comparadores o no) y que, a su vez, tengan como objetivos la mortalidad cardiovascular (MCV), la morbimortalidad cardiovascular, el accidente vasculocerebral (AVC), el infarto de miocardio (IAM) y la hospitalización por causa cardiovascular.

Se recogieron 729 citas bibliográficas hasta diciembre de 2011, de las que solo 160 textos fueron evaluados y 33 cumplieron criterios de inclusión, representando 12 ECA, 17 estudios de cohortes y 4 estudios caso-control. Los 33 estudios comprendieron a 1 325 446 pacientes con un rango de edad comprendido entre 51,9 y 76,1 años (56 % varones), con una duración media de la DM2 de 5,4 años, una hemoglobina glucosilada que varió de 6,1 a 9,5 % (media 7,6 %) y un seguimiento de 0,46 a 10,4 años. En cuanto a los comparadores que incluyeron la MET, se encontró en 2 ECA y 13 estudios de cohortes, las glitazonas en 8 ECA y 6 estudios de cohortes, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 en un solo ECA, los análogos del *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) en un ECA y aquellos sin comparador en un ECA y un estudio de cohortes. Y aquellos sin especificar en dos estudios de cohortes y 4 casos-control.

Según este análisis, la utilización de SU estuvo asociada con un significativo incremento de MCV, riesgo relativo (RR) de 1,27 (intervalo de confianza [IC] 95 % 1,18-1,34; $n = 27$), y un objetivo compuesto de ECV (IAM, AVC, hospitalización y muerte cardiovascular), RR 1,10 (IC 95 % 1,04-1,16; $n = 43$).

Si la comparación se hacía con la MET, los RR fueron de 1,26 (IC 95 % 1,17-1,35; $n = 17$) para las SU y de 1,18 (IC 95 % 1,13-1,24, $n = 16$) para la MET.

Se concluye que las SU, en comparación con otros antidiabéticos orales, incrementa la mortalidad cardiovascular, aunque, al contrario de lo mostrado por el metaanálisis de Monami et al, también incrementa, aunque ligeramente, los ECV, sobre todo la hospitalización por esta causa.

- Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2013;30(10):1160-71.
- Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(10):938-53.

La metformina mejora la supervivencia de pacientes diabéticos con cáncer

Sobre el cáncer y la diabetes tipo 2 (DM2) ya hemos hablado en otras ocasiones, pues existe una cierta conexión entre una y otra. Hay diversos mecanismos que aumentan el riesgo de carcinogénesis y proliferación neoplásica entre los pacientes con DM2, mecanismos relacionados con la hiperinsulinemia, la hiperglucemia, la obesidad, la producción de citocinas inflamatorias por los tejidos grasos, etc. También hemos hablado sobre la influencia de los distintos factores y de los fármacos utilizados para el control metabólico. Específicamente de la metformina (MET), se han comentado sus efectos beneficiosos sobre el peso, los factores de riesgo cardiovascular y también sobre el cáncer. La MET, en concreto, inhibe la gluconeogénesis hepática, reduce la insulinoresistencia, mejora el control glucémico y disminuye la respuesta inflamatoria que de alguna manera influiría en la proliferación tumoral.

Los estudios *in vitro* han mostrado como la MET puede actuar directamente sobre la actividad antitumoral, al inhibir la proliferación de células tumorales, y la formación de colonias, al inducir la detección de su ciclo y la apoptosis celular, en modelos animales. En humanos, los distintos metaanálisis sugieren que la MET estaría asociada con la reducción del riesgo de cáncer y de la mortalidad por esta causa en comparación con otros antidiabéticos orales (ADO).

Sin embargo, lo que no se sabe con seguridad es si es efectiva en aquellos individuos con DM2 que, a su vez, han sido diagnosticados de cáncer. Existen estudios que comparan la supervivencia entre aquellos con DM2 y los distintos tipos de cáncer (mama, colorrectal, próstata, pulmón, hígado y ovario) que toman la MET frente a aquellos con tratamientos no MET, aunque cada uno de ellos aisladamente no tendría consistencia estadística. De ahí que se hiciera ese metaanálisis para valorar la asociación de MET y la supervivencia en pacientes que concomitantemente tuvieran DM2 y cáncer.

Para ello, se hizo una búsqueda activa en bases de datos médicas electrónicas (Medline, PubMed) de artículos mé-

dicos publicados hasta julio de 2013, con base en términos del tipo: *metformin, diabetes, cancer, tumor y survival*.

Se identificaron 210 estudios. Tras aplicar los criterios de inclusión, se analizaron 20 que incluyeron a 13 008 pacientes con DM2 y el diagnóstico de cáncer, en los que se podía relacionar la asociación del tratamiento mediante MET y la supervivencia global por cáncer (SGC) o la supervivencia específica por cáncer (SEC). De los 13 008 pacientes, 6343 recibieron MET sola o en combinación con otros ADO, y 6665 recibieron tratamientos no MET con insulina, sulfonilureas, glitazonas, inhibidores de las alfa-glucosidasas y de la dipeptidil peptidasa-4, o análogos de los *glucagon-like peptide 1*.

Se pudo demostrar un beneficio en la supervivencia relativa (reducir el riesgo de muerte por esta causa) asociado a la utilización de la MET en comparación con otros tratamientos ADO, tanto en la SGC (*hazard ratio* [HR] = 0,66 [intervalo de confianza (IC) 95 %, 0,55-0,79]) como en la SEC (HR = 0,62 [IC 95 %, 0,46-0,84]). Estas asociaciones también se observaron en los distintos subgrupos de clases de cáncer y por países. Así, la MET en un análisis estratificado reduce el riesgo de muerte de los cánceres de mama, próstata, pancreático, colorrectal, etc., pero no en el cáncer de pulmón.

Y por países, por ejemplo, en los asiáticos, la MET estuvo asociada a una reducción de muerte mayor, HR = 0,49 (IC 95 %, 0,40-0,60).

Concluyen que parece que la MET sería el ADO de elección en individuos con DM2 que al mismo tiempo sufrieran un cáncer, aunque también se sugiere hacer estudios más grandes y potentes con los que poder confirmar estos resultados, habida cuenta la gran heterogeneidad entre los estudios y la sospecha de sesgos de publicación en este sentido.

- Yin M, Zhou J, Gorak EJ, Quddus F. Metformin is associated with survival benefit in cancer patients with concurrent type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2013;18(12):1248-55.

Nuevas recomendaciones para el tratamiento del colesterol de la American College of Cardiology/American Heart Association

Hace más de diez años que el Adult Treatment Panel (ATP) dio sus recomendaciones para la evaluación y tratamiento del colesterol elevado. Estos días ha salido publicado en las revistas norteamericanas del American College of Cardiology (ACC) y en *Circulation* una actualización al respecto. Un panel de expertos compuesto por 16 miembros del ATP IV y del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) han realizado, con el amparo del ACC y la American Heart Association (AHA), una revisión sistemática de la evidencia.

Esta actualización es un cambio bastante drástico sobre lo que recomendaba el ATP-3 hasta el momento.

Básicamente, se abandonan los objetivos específicos referentes al colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) (100 mg/dl o 70 mg/dl), al no encontrar evidencias claras en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) hasta la fecha. Los ECA hasta el momento no se han diseñado de forma que se estudie la dosificación de un determinado fármaco hipolipemiente para conseguir un determinado nivel de c-LDL que esté parejo a unos resultados cardiovasculares. Por ello, en esta actualización no se muestran recomendaciones específicas en el c-LDL y en el colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad en cuanto a prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular (ECV). En su descargo se identifican y se hace hincapié en cuatro grupos de riesgo en prevención primaria y secundaria sobre los que se han de utilizar las estatinas, con el objetivo de conseguir reducciones relativas (%) del c-LDL.

El tema se encuentra, señalan, en que la utilización de fármacos hipolipemiantes con el objetivo de conseguir unos objetivos específicos de c-LDL puede conducir a un sobretreatmento innecesario, pues otros fármacos, al margen de las estatinas, no han conseguido resultados cardiovasculares a pesar de alcanzar los objetivos lipídicos. De modo que, si se utiliza una estatina en dosis máximas correctas que no produzcan perjuicio secundario para el paciente, no se necesitará añadir otros fármacos para conseguir un determinado nivel de c-LDL.

Los cuatro grupos en prevención primaria y secundaria que deben ser tratados con estatinas, según la evidencia acumulada en los ECA, y en los cuales los beneficios superan a los efectos adversos son:

1. Individuos con clínica de ECV arteriosclerótica.
2. Individuos con un c-LDL > 190 mg/dl (hipercolesterolemia familiar, etc.).

3. Individuos con diabetes tipo 2 (DM2) con una edad comprendida entre los 40 y los 75 años, con un c-LDL entre 70-189 mg/dl sin evidencia de ECV arteriosclerótica.

4. Individuos sin evidencia de ECV arteriosclerótica o diabetes, pero con c-LDL entre 70-189 mg/dl y un riesgo de ECV arteriosclerótica de más del 7,5 %.

Comentan que, en prevención primaria, en los DM2 entre 40 y 75 años se debe descender los valores de c-LDL entre un 30-49 % con estatinas de moderada intensidad (A). Se deben utilizar las estatinas de potencia alta si el riesgo de ECV arteriosclerótica a los 10 años fuera superior a 7,5 % (E).

En individuos entre 40-75 años sin ECV arteriosclerótica o DM2, pero con un riesgo de ECV a los 10 años superior al 7,5 % y c-LDL entre 70-189 mg/dl, se aconseja utilizar estatinas de moderada o alta potencia (A). Se puede consultar la tabla al respecto en cada grupo.

Fuera de los cuatro grupos propuestos, el tema se complica, pues faltan evidencias. En principio, factores de riesgo marginal, como una historia familiar de ECV prematura en primer grado, niveles de proteína C-reactiva ultrasensible superiores a 2 mg/dl, la presencia de calcificación coronaria o un índice tobillo/brazo inferior a 0,9, también aconsejarían el tratamiento.

Para evaluar el riesgo de ECV, se ha desarrollado una ecuación al respecto teniendo en cuenta diversas cohortes como el Framingham Heart Study (FHS), the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, el Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) y el Cardiovascular Health Study (CHS), de lugares geográficos distintos e incluyendo distintas razas. Aunque, al parecer, no tienen en cuenta la historia familiar de ECV prematura, los triglicéridos, el índice de masa corporal, el perímetro de cintura, los hábitos de vida, etc. La principal crítica se encontraría en poner un umbral de corte de un 7,5 % de riesgo, lo que hará que se trate a mucha más gente que hasta ahora (millones de personas en EE. UU., señalan). Se ha estimado que sobrestima el riesgo de infarto de miocardio en un 75 % y el de ictus en un 150 %, lo que no es baladí.

A partir de ahora, habrá que tener en cuenta que ese umbral de riesgo está por encima de los valores considerados como normales del c-LDL para iniciar el tratamiento con

estatinas. Sin embargo, esta estimación de riesgo depende de factores de riesgo no modificables, como la edad, o de otros modificables, como el hábito tabáquico, la presión arterial, etc. Por ello, podrán tratarse muchas veces con estatinas individuales con c-LDL completamente normales (si sabemos lo que es «normalidad» en este tema). Así, probablemente se creará reticencia a la hora de tratar a pacientes no DM2 con estatinas con un umbral de c-LDL de 70 mg/dl si el riesgo de ECV supera el 7,5 %.

Con esta guía de práctica clínica se propugna casi la universalización de las estatinas, se confía en su bondad, se

facilita el tratamiento con estas y se minimizan los objetivos a largo plazo. Todas estas razones influirán probablemente en el incremento de la inercia clínica por un lado y en el innecesario sobretratamiento por otro.

- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1-S45.

¿El ayuno intermitente puede ser útil en el control del peso corporal?

Uno de los temas de los que no se habla, o se habla poco, es del de la realización de ayunos intermitentes como forma de control del peso, de prevención de la diabetes tipo 2 (DM2) y de la prevención de problemas cardiovasculares. ¿Es sano y efectivo realizar ayunos para mejorar la condición física, previniendo la DM2 y mejorando la condición cardiovascular?

Hablamos de ayunos programados intermitentes y con una supervisión médica. Existen diversas estrategias, como alternar días de alimentación normocalórica con otros de una gran restricción calórica, a una estrategia 5/2 (que es la que preconizan), dos días de cada semana de restricción calórica (menos de 600 calorías en varones y menos de 500 en mujeres) por cada 5 días de alimentación «normocalórica» (2500 en varones o 2000 calorías en mujeres).

Al parecer, hacer ayunos intermitentes puede ser una práctica que permita la pérdida de peso y mejore el riesgo cardiovascular. El documento que comentamos es una revisión sucinta al respecto sobre este abordaje dietético, que muestra las ventajas pero no las limitaciones de su puesta en práctica en el tratamiento de la obesidad y de la DM2.

El tema se fundamenta en que existen evidencias de que períodos de ayuno en animales de laboratorio mejoran la supervivencia y la salud cardiovascular, el cáncer, etc., de estos. Así que una pauta 5/2 es igual o más efectiva que la restricción calórica diaria en la pérdida de peso, en la mejora de la sensibilidad a la insulina y de otros biomarcadores. En estos períodos se limitan los marcadores inflamatorios y el estrés oxidativo, se mejoran los niveles de glucosa y de lípidos, y se reduce la presión arterial. En la obesidad, los días de ayuno intermitente mejoran la ad-

herencia a la dieta, a la vez que disminuyen el peso, con lo que a priori no sería una pauta desacertada.

En la DM2, el tema se complica en el tratamiento, como cuando hablamos del ramadán en los musulmanes; sin embargo, en la prevención puede ser una terapia eficaz en el tratamiento de la obesidad, principal causa de la aparición de esta patología. Se apunta, a su vez, que podría revertir a la DM2 sin los problemas que genera la cirugía bariátrica, aunque con una sola cita bibliográfica.

El ayuno intermitente parece ser cardioprotector en animales, relacionado con el incremento de la adipocina adiponectina, una adipocina relacionada con la composición corporal, señalan. Otras que se afectarían en este tipo de dietas serían: leptina, interleucina-6, factor de necrosis tumoral- α y la factor de crecimiento insulínico tipo 1, que se traducirían en reducciones del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad y del colesterol total.

Sin embargo, cuando existe tratamiento farmacológico, el tema se complica, y más cuando existen fármacos con riesgo de hipoglucemias y otros con riesgo de aumento de peso. Sobre este tema no se pronuncian. Tendría que valorarse en cada caso su utilidad.

Se trata de una pequeña revisión sin más pretensiones, pero que tiene el valor de poner el dedo en la llaga de una práctica que se realiza sin control médico y de la que la evidencia es más bien escasa. El texto se encuentra en abierto.

- Brown JE, Mosley M, Aldred S. Intermittent fasting: a dietary intervention for prevention of diabetes and cardiovascular disease? *British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 2013;13(2):68-72.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina serían los mejores antihipertensivos en el tratamiento del paciente con diabetes tipo 2

Siempre es interesante encontrar un análisis comparativo sobre cuál es el mejor antihipertensivo que se ha de utilizar en los pacientes afectados de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), pues en ella coinciden no solo alteraciones metabólicas, sino también alteraciones micro y macrovasculares que pueden afectarse según el tipo de fármaco utilizado. En este sentido, está admitido que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina (ARA II), al actuar bloqueando el sistema renina-angiotensina, tendrían, además de un efecto antihipertensivo, un efecto renoprotector. Por ello, están posicionados en la primera línea del tratamiento antihipertensivo de la DM2. Sin embargo, no existen muchos estudios que comparen las distintas familias de moléculas antihipertensivas en la DM2, al tiempo que tampoco existen aquellas que distingan las diferencias en cuanto a los efectos renoprotectores de los IECA con respecto a los ARA II.

Para estudiar estos aspectos se diseñó un metaanálisis sobre diferentes comparaciones de tratamientos con las que determinar las diferentes interrelaciones entre ellos, utilizando un sistema de red Bayesiana. Se evaluaron, por tanto, las diferentes clases de IECA y ARA II y otros tratamientos antihipertensivos en monoterapia o tratamiento combinado sobre sus efectos renales y sobre la supervivencia en pacientes afectados de DM2.

De bases de datos como Medline, PubMed o Scopus, así como de la biblioteca de la Cochrane, se extrajeron los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de entre 1970 y finales de 2011 que contuvieran tratamientos antihipertensivos en individuos con DM2, con un seguimiento mínimo de 12 meses y que documentaran tres objetivos: la mortalidad por cualquier causa, la posibilidad de tratamiento con diálisis (enfermedad renal terminal) y los niveles de creatinina plasmática (en dos ocasiones).

De las diferentes fuentes, y tras eliminar duplicidades, se identificaron 2150 artículos, de los cuales 1642 fueron excluidos por el resumen, y 508 tras su evaluación. Según esto, se identificaron al final 63 ECA (36 917 participantes) que cumplieron con las condiciones de inclusión. Se identificaron 2400 fallecimientos, 766 pacientes con diálisis y 1099 que tuvieron niveles de creatinina en dos ocasiones. Se evaluaron, con ello, 11 tratamientos antihipertensivos diferentes, incluido el placebo.

Al comparar los efectos beneficiosos entre los IECA y los ARA II, no se encontró ninguna significación estadística; sin embargo, los IECA tuvieron mayores probabilidades de ser superiores en los tres objetivos evaluados.

En comparación con el placebo, solo los IECA reducen significativamente la creatinina (en dos ocasiones), *odds ratio* (OR) = 0,58 (intervalo de confianza [IC] 95 %, 0,32-0,90) y solo los betabloqueantes mostraron una diferencia significativa en la mortalidad, OR = 7,13 (IC 95 %, 1,37-41,39). En este sentido, los betabloqueantes fueron los peores en el *ranking* de mortalidad en comparación con otros tratamientos (69,4 % de probabilidad de estar en la última posición).

En comparación con otros tratamientos, no hubo diferencias estadísticas en cuanto a enfermedad renal terminal-diálisis. Los IECA estuvieron en la mejor posición del *ranking* (29,6 % y 37,5 % en los dos modelos), seguidos por los ARA II (26,6 y 35,0 %, respectivamente). Sin embargo, la combinación de IECA + diurético fue el tratamiento con mejor comportamiento (41,9 %).

En cuanto a las combinaciones de antihipertensivos, aunque los efectos beneficiosos de la asociación de IECA con bloqueadores de los canales de calcio (BCC) frente a placebo no fueron estadísticamente significativos, esta combinación en comparación con los betabloqueantes en el *ranking* de tratamientos antihipertensivos se posicionó como la mejor (73,9 %) en la reducción de la mortalidad, seguida de los IECA más diuréticos (12,5 %), IECA solos (2,0 %), BCC solos (1,2 %) y ARA II (0,4 %).

Concluyen que los IECA serían los antihipertensivos con mayores efectos renoprotectores en individuos con DM2. No existen evidencias de que los ARA II sean superiores a los IECA; por ello, teniendo en cuenta criterios de coste-efectividad, los IECA se posicionarían como los primeros antihipertensivos que se deberían utilizar en este tipo de pacientes. La combinación de estos con los BCC sería la mejor combinación si fuera necesario añadir otro fármaco para alcanzar los objetivos en tensión arterial.

- Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihipertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6008.

Los conflictos de intereses de los autores y las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica

A veces no solo se trata de la calidad de la evidencia científica con la que hacer tal o cual recomendación en las guías de práctica clínica (GPC), sino de quién la localiza y la interpreta. La interpretación de estas evidencias generará recomendaciones que modelarán la práctica clínica de los sanitarios, de ahí que los conflictos de interés (CI) en estos temas sean tan importantes. Un tema al que por regla general no se le da la debida importancia. Y es que, aunque no se quiera, los CI son fuente de importantes sesgos en la interpretación de las conclusiones de los ensayos clínicos y, con ello, de las recomendaciones ulteriores.

Los CI se definirían como aquellas condiciones secundarias o colaterales que puedan afectar al buen juicio del evaluador en una causa primaria. Dentro de estas condiciones secundarias se encontrarían las relaciones con la industria farmacéutica (IF), así como la participación en investigaciones promovidas por esta. Existen datos que sugieren que existe una asociación entre los promotores de los estudios y los resultados, entre la relación de la IF y el comportamiento de los médicos y las opiniones de estos, y entre los CI y las conclusiones de las revisiones sistemáticas. Y aunque es palpable que las relaciones con la industria de los autores de las GPC son importantes, existe una carencia en la difusión de estos CI. Hay algún trabajo que muestra que solo el 60 % de las GPC recogerían estos CI y que, en estas, el 60 % tendrían autores con uno o más CI.

Por ello, los objetivos de este estudio fueron evaluar la prevalencia de los CI entre los autores de las GPC relacionadas con el control glucémico en la diabetes tipo 2 (DM2), si han existido pagos de compañías de la IF y si han estado registrados en las GPC. Si existen intereses crematísticos relacionados con la medicación específica recomendada en la GPC.

Se identificaron las GPC a partir de la National Guideline Clearinghouse norteamericana entre febrero de 2012 y junio de 2012, excluyendo aquellas que no dieran información so-

bre los CI. De ellas se identificaron los diferentes antidiabéticos recomendados y se relacionaron con los CI específicos de los autores y si estos fueron o no recomendados.

En las 13 GPC evaluadas, el porcentaje de autores con una y más declaraciones de relaciones financieras con la IF estuvo entre el 0-94 % (media del 44,2 %). En dos GPC hubo un alto porcentaje (91 % para la American Association of Clinical Endocrinologists [AACE] y 94 % para la American Diabetes Association [ADA]) y en tres no hubo ningún autor con CI económicos (National Institute for Clinical Excellence [NICE], Qatif Primary Health Care y Wisconsin Diabetes Prevention and Control Program).

El porcentaje de autores con declaraciones de CI económicos con la IF en los medicamentos recomendados en las GPC fue de un 30 % (media); dentro de ellas, AACE un 83 % y ADA un 63 %. Ello da que pensar.

En este aspecto, el 56 % de las IF con antidiabéticos recomendados tuvieron uno o dos autores con una vinculación financiera con la empresa, si bien es cierto que no se encontró una relación significativa entre los intereses económicos y el hecho de que un cierto antidiabético fuera recomendado.

Concluyen que los autores de las GPC tienen intereses económicos directamente relacionados con los antidiabéticos que recomiendan, aunque no existió una asociación entre los CI y los fármacos recomendados en esas GPC. De todo ello se desprende que es difícil asegurar la validez de las recomendaciones de las GPC, al tiempo que la credibilidad de muchas de ellas se podría poner en entredicho. En este sentido, bien para NICE y un suspenso para ADA y AACE.

- Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, Burda BU, Fu R. Conflicts of interest among authors of clinical practice guidelines for glycemic control in type 2 diabetes mellitus. PLoS One 2013;8(10):e75284.

La selección de los fármacos antidiabéticos según la comorbilidad

La utilización de los antidiabéticos (ADO) en general se basa en la evidencia acumulada relativa a su eficacia, coste, efectos secundarios, hipoglucemias, peso, comorbilidad, preferencias, etc. En este aspecto, la declaración o con-

senso publicado el año pasado por la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) sobre el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) centrado en el paciente pone el

dedo en la llaga de cómo las diferentes opciones estarían relacionadas con las distintas situaciones y preferencias de los pacientes. Dentro de estas, la comorbilidad del individuo con diabetes sería un capítulo importante.

El artículo que comentamos aborda estos aspectos, la selección de los ADO según la situación patológica del individuo con DM2.

Así, en la obesidad, la metformina (MET) sería la primera opción, pues es beneficiosa en el control de peso de estos individuos, como señaló el United Kingdom Prospective Diabetes Study. En este aspecto, otros estudios recientes apuntan que la utilización de la MET permitiría alcanzar antes los objetivos metabólicos sin añadir otros ADO que en aquellos tratados con sulfonilureas (SU) o insulina (ISN). Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), por su parte, son neutros con respecto al peso, y los análogos de los *glucagon-like peptide 1* (liraglutide, exenatide) disminuirían el peso utilizados en el segundo nivel. Por el contrario, la ISN y las glitazonas (GTZ) se asocian con ganancia ponderal cuando en este nivel se asocian a la MET.

En cuanto al individuo con DM2 con microalbuminuria, no existen ADO verdaderamente efectivos en este aspecto. El estudio Steno-2 con tratamiento intensivo sobre múltiples factores de riesgo cardiovascular mediante la modificación de los estilos de vida, la utilización de IECA, la aspirina y los hipolipemiantes mostró beneficios evidentes en pacientes con microalbuminuria persistente.

En aquellos con enfermedad renal crónica (ERC), cuando la tasa de filtrado glomerular (TFG) cae por debajo de 25 ml/min estaría contraindicado prescribir acarbose, las SU y el exenatide si la TFG está por debajo de 30 ml/min, los inhibidores de la DPP-4 por debajo de 50 ml/min y la MET y el liraglutide por debajo de 60 ml/min, señalan. Sin embargo, los inhibidores de la DPP-4 podrían ser seguros

en ERC ajustando la dosis (excepto la linagliptina, que no lo precisa). En este aspecto, las GTZ prevendrían la progresión de la ERC, aunque tendrían el efecto secundario de retener líquidos. Otros fármacos recomendados, al margen de los inhibidores de la DPP-4 (ajustando dosis) y las GTZ, serían las glinidas y la INS.

En aquellos con retinopatía, la optimización glucémica es fundamental para prevenir y retrasar esta complicación. En estos casos, la utilización de ISN ha mostrado su eficacia. Con todo, no existen unas evidencias concluyentes con respecto a qué fármacos serían más eficaces en este aspecto; a priori, todos serían buenos en un control intensivo de la glucemia.

En los diabéticos con enfermedad cardiovascular, con MET, al contrario de lo que se cree, las evidencias están encontradas y no podría afirmarse que presenten una ratio riesgo/beneficio positivo, señalan. Algo parecido pasa con la ISN. La acarbose, por su parte, mostró, con el estudio STOP-NIDDM, que era capaz de reducir en un 49 % el riesgo de eventos cardiovasculares. Se ha encontrado que las SU reducen el flujo miocárdico y aumentan el área de infarto tras angioplastia después de un infarto agudo de miocardio. Algún registro danés, sin embargo, no ha encontrado diferencias entre las distintas SU, pero sí mayor riesgo que la MET. Las glinidas tienen un comportamiento parecido, por lo que deben utilizarse con precaución en estos enfermos.

En fin, se hace un repaso de las distintas evidencias que relacionan la utilización de los fármacos antidiabéticos y las comorbilidades que pueden presentarse en las personas con diabetes. Es un artículo recomendable.

- Tschöpe D, Hanefeld M, Meier JJ, Gitt AK, Halle M, Bramlage P, et al. The role of co-morbidity in the selection of antidiabetic pharmacotherapy in type-2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:62.

La inercia clínica se da en un 33,2 % de los pacientes con diabetes tipo 2

Seguimos con la inercia clínica (IC). No hace mucho ya hablamos de ella a propósito de un estudio publicado recientemente. Ahora traemos aquí uno español, realizado por compañeros nuestros.

En los estudios publicados hasta la fecha se muestra como, en general, el retraso en el cambio o intensificación del tratamiento (IT) cuando las personas con diabe-

tes tipo 2 (DM2) no cumplen con el objetivo metabólico es considerable, yendo desde los 3 a los 9 años, según las fuentes, cuando la recomendación admitida por las guías de práctica clínica no sería más allá de 3 meses. La IC sería el fenómeno por el cual el médico no reconocería este problema o no actuaría, o se demoraría en el tiempo, para corregirlo. O sea, sería, en este caso, la falta de IT en el paciente cuando este no alcanza los objetivos metabólicos

(hemoglobina glucosilada [HbA1c]) marcados. Estudios previos en Estados Unidos y Canadá muestran porcentajes de IC de entre 52 y 62,6 %.

El objetivo de este estudio es evaluar el grado de IC en una muestra de individuos con DM2 controlados en centros de Atención Primaria (AP) de Cataluña (España).

Se trata de un estudio descriptivo trasversal sobre una muestra aleatorizada y representativa de 52 centros de AP de Cataluña (1 126 532 habitantes, 16 % de la población) en el año 2007, sobre personas (30 por centro) con DM2 registradas al menos 6 meses antes, en las que evaluar la IC. Todos los datos fueron extraídos del sistema de registro electrónico de médicos que participan en el programa del GEDAPS de Cataluña. Se definió a la IC como el fallo en la IT (incremento de dosis o cambio de antidiabético) en individuos con DM2 en los que su HbA1c fuera superior al 7 %.

De un total de 2783 individuos (51,3 % varones con edad media de $68 \pm 11,5$ años), con una duración de $7,1 \pm 5,6$ años y una HbA1c media de $6,8 \pm 1,5$ %, 997 (35,8 %) tuvieron una HbA1c superior al 7 %. La IT se realizó en el 66,8 % de los pacientes, consistiendo en un incremento de la dosis en el 40,5 %, la adición de otro antidiabético oral (ADO) en el 45,8 % o el inicio del tratamiento con insulina en el 3,7 %. La HbA1c media entre los de la IT frente a los que no fue de 8,4 % ($\pm 1,2$) frente al 8,2 % ($\pm 1,2$), *P* inferior a 0,05. Con ello, la IC se detectó en el 33,2 % de los pacientes, disminuyendo con la complejidad del tratamiento. De tal modo que se manifestó en el 38,8 % de los que estaban solo con cambios en los estilos de vida, en el 40,3 % en aquellos con ADO en monoterapia, en

el 34,5 % en combinación con ADO, en el 26,1 % con la insulina en monoterapia y, finalmente, en un 21,4 % de aquellos tratados con insulina en combinación con ADO.

Del mismo modo, la IC disminuía con el incremento en los valores de HbA1c; así, la IC estuvo en un 37,3 % entre valores de 7,1-8 %, en un 29,4 % entre 8,1-9 % y en un 27,1 % cuando la HbA1c era superior al 9 %. Por cada unidad de HbA1c la IC decrecía un 47 % (*odds ratio* [OR] = 0,53). Los cambios en el tratamiento se realizaron cuando los valores medios en la HbA1c estaban 1,4 puntos por encima de los objetivos terapéuticos.

Como limitaciones a los resultados, hay que señalar que se trata de un estudio retrospectivo sobre pacientes reclutados de listas de médicos motivados en el manejo de personas con DM2 y que la IC está inseparablemente ligada a la adherencia al tratamiento de los pacientes.

Se concluye que la IC en un tercio de los diabéticos tipo 2 con escaso control glucémico es mayor en aquellos que solo tienen prescritos cambios en los estilos de vida o ADO en monoterapia.

Enhorabuena a los autores.

- Mata-Cases M, Benito-Badorrey B, Roura-Olmeda P, Franch-Nadal J, Pepió-Vilabí JM, Saez M, et al.; on behalf of the GEDAPS (Primary Care Group for the study of Diabetes) of the Catalanian Society of Family and Community Medicine. Clinical inertia in the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes patients in primary care. *Curr Med Res Opin* 2013;29(11):1495-502.

En el paciente añoso, la metformina supone un factor de riesgo de demencia

No hay fármacos inocuos, ni siquiera los más aparentemente beneficiosos. El más «bueno, bonito y barato» de nuestros antidiabéticos al parecer puede afectar al pensamiento de las personas que lo toman. Así parece desprenderse del estudio que comentamos.

El objetivo fue investigar la asociación entre la metformina (MET), los niveles de vitamina B12, los suplementos de calcio y el empeoramiento cognitivo en personas con diabetes tipo 2 (DM2).

El 30 % de las personas con DM2 que toman MET tienen algún déficit de vitamina B12, al parecer debido a que

aquella podría interactuar con algún receptor en el íleo terminal, inhibiendo la absorción de esta vitamina. El déficit de esta vitamina se ha asociado a mayor riesgo de neuropatía en la DM2. Por otro lado, existen evidencias (estudio caso-control de 14 172 mayores de 65 años) que indican que medicarse con MET a estas edades incrementa el riesgo de enfermedad de Alzheimer (EA), *odds ratio* (OR) = 1,71*.

El estudio se hizo con base en personas integradas en el Primary Research in Memory (PRIME) y el estudio sobre el envejecimiento del Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL), estudios prospectivos desarrollados en una región del suroeste de Australia. El PRIME incluyó a 970

individuos de 9 lugares de Australia, y el AIBL a 1112 de Victoria, oeste de Australia, además de añadir a 862 pacientes de Barwon de diversas clínicas para el estudio de la cognición. Se excluyeron a aquellos sin valoración cognitiva (n = 1015).

Al final se incluyeron 1354 pacientes (edad media, 74 años; 59,5 % mujeres), que fueron evaluados mediante la puntuación del Mini-Mental State Examination (MMSE), siendo normal (28-30) en la mitad (50 %), alteración cognitiva mínima (24-27) en el 22 %, alteración cognitiva media (18-23) en el 18 % y la peor puntuación cognitiva (menos del 18) en el 10 % de los sujetos estudiados. Así, se incluyeron pacientes con EA (n = 480), aquellos con alteraciones cognitivas mínimas (n = 187) y aquellos con su valoración cognitiva intacta (n = 687), pero no a aquellos que hubieran sufrido un accidente vasculocerebral o tuvieran una enfermedad neurodegenerativa al margen de EA. Hubo un subgrupo formado por individuos que tenían DM2 (n = 104) o glucosa basal alterada (22). En este subgrupo con disglucemia, 35 tomaban MET y 91 no.

Se encontró que, tras ajustar por edad, sexo, educación y depresión, los participantes con DM2 (n = 126) tuvieron un peor nivel cognitivo (MMSE inferior a 28) que aquellos que no tenían DM2 (n = 1228), OR = 1,51 (intervalo de confianza [IC] 95 %, 1,03-2,21, p = 0,033).

Entre los participantes con DM2, un peor nivel cognitivo se asociaba con el consumo de MET, OR = 2,23 (IC 95 %, 1,05-4,75). Así, se encontraron puntuaciones de MMSE de 22,8 en aquellos que tomaban MET frente a 24,7 de aquellos con DM2 que no tomaban este antidiabético oral.

Entre los individuos con DM2, las puntuaciones del MMSE más bajas se dieron entre aquellos en los que los niveles séricos de vitamina B12 estuvieron por debajo de 250 pmol/l, en comparación con aquellos con niveles mayores (MMSE 22,9 frente a 25,0, respectivamente).

Tras ajustar las variables por edad, sexo, nivel de educación, historia de depresión, nivel de vitamina B12 y utilización de MET, aquellos individuos con DM2 que estaban tomando suplementos de calcio tenían una mejor evaluación cognitiva, OR = 0,41 (IC 95 %, 0,19-0,92).

Concluyen que la utilización de MET estuvo asociada con una peor valoración cognitiva. La vitamina B12 y los suplementos de calcio pueden aliviar la deficiencia cognitiva inducida por la MET al mejorar los resultados cognitivos.

Se comenta que, para evitar un deterioro cognitivo a estas edades en individuos con DM2 que toman MET, se debería evaluar el nivel de la vitamina B12 anualmente y mantener sus niveles por encima de 300 pmol/l. A su vez, la valoración cognitiva rutinaria no debería descartarse en aquellos pacientes con MET mayores de 50 años si a su vez tienen otros factores de riesgo de demencia, pues la DM2 de por sí es un factor independiente de esta alteración cognitiva.

Tenemos que sospechar esta deficiencia ante la presencia de neuropatía, déficit cognitivo o elevación del volumen corpuscular medio.

Todo ello, y siendo la primera vez que se aventura esta posibilidad, debería ser confirmado con estudios prospectivos más amplios que evalúen los beneficios de la vitamina B12 y el calcio sobre los aspectos cognitivos de las personas ancianas con DM2 que toman MET. Algo especialmente importante en nuestras consultas.

- * Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population based case-control study. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:916-21.
- Moore EM, Mander AG, Ames D, Kotowicz MA, Carne RP, Brodaty H, et al.; AIBL Investigators. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care* 2013;36(10):2981-7.

La dieta mediterránea es capaz de disminuir el riesgo de accidente vasculocerebral en personas genéticamente predispuestas

Es conocido que la expresión de nuestra carga genética está íntimamente relacionada con factores externos. Nuestro comportamiento hace que ciertos riesgos genéticos se expresen o no.

El trabajo que comentamos se basa en un subgrupo del estudio PREvención con Dieta MEDiterránea (PREDIMED)

que intenta mostrar si la dieta mediterránea (Mediet) modifica la expresión de un gen «transcription factor 7-like 2 (TCF7L2)» que está fuertemente relacionado con la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y con enfermedades cardiovasculares (ECV). Previamente ya sabíamos, por estudios anteriores de este grupo que ya comentamos, que la Mediet era capaz de prevenir la DM2 y los ECV. A su vez, este grupo ya demostró que este tipo de

dieta fue capaz de reducir la placa carotídea y de mejorar la función cognitiva.

Como sabemos, fue un ensayo clínico con diferentes ramas de Mediet más grasas vegetales o dieta hipolipídica. En este caso, el estudio se hizo en 7018 individuos seguidos durante 4,8 años bajo un modelo multivariante, estimando los resultados en *hazard ratios* (HR) de ECV. En este caso, los individuos eran mayores, tenían DM2 o al menos tres factores de riesgo cardiovascular, tales como hipertensión, dislipemia, obesidad o eran fumadores. Durante ese período se produjeron 262 ECV, que incluyeron 130 accidentes vasculocerebrales (AVC).

Del estudio del ADN de estos individuos se supo que aquellos con la variación genética del TCF7L2-rs7903146 homocigota (dos copias de la variación del gen) correspondieron a un 14 % de la población. En estos, el polimorfismo relacionado con el gen TCF7L2-rs7903146 estuvo asociado a la DM2, *odds ratio* (OR) = 1,87 (intervalo de confianza [IC] 95 %, 1,62-2,17). Se observó que la Mediet interacciona significativamente con el TCF7L2-rs7903146, que se expresa en los niveles de la glucosa basal (GB) (P interacción = 0,004). Así, cuando la adherencia a la Mediet fue baja (menor de 9 puntos), los individuos homocigotos tuvieron concentraciones de GB mayores (p = 0,001) que aquellos con otras variaciones genéticas. Del mismo modo, cuando la adherencia fue alta (≥ 9 puntos), este incremento no se observó (p = 0,605). Estos cambios también se observaron en los niveles de colesterol, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad y tri-

glicéridos (P inferior a 0,05 para todos ellos). Cuando la adherencia a la Mediet fue baja, los homocigotos tuvieron mayor riesgo de AVC que aquellos con otras variantes genéticas, HR ajustada incluyendo a los DM2 = 2,44 (IC 95 %, 1,26-4,72).

En el mismo sentido, en los sujetos del grupo control hubo una mayor incidencia de AVC, HR ajustada = 2,91 (IC 95 %, 1,36-6,19, p = 0,006), al tiempo que la intervención con Mediet redujo la incidencia de AVC en los individuos homocigotos, HR ajustada = 0,96 (IC 95 %, 0,49-1,87; p = 0,892).

Concluyen que la Mediet en individuos que genéticamente tienen mayor riesgo de padecer la DM2 no solo es capaz de actuar sobre la GB y los lípidos, sino también de disminuir el AVC. O sea, que la dieta por sí sola es capaz de eliminar el riesgo de padecer AVC en personas susceptibles a este tipo de ECV. Por tanto, sería el primer estudio que prueba la interacción entre susceptibilidad genética y dieta en el desarrollo del AVC, algo muy importante.

Muy buenas noticias para la Mediet.

- Corella D, Carrasco P, Sorlí JV, Estruch R, Rico-Sanz J, Martínez-González MA, et al. Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke incidence: a randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population. *Diabetes Care* 2013;36(11):3803-11.

¿Es la hemoglobina glucosilada un marcador de enfermedad renal y cardiovascular en la población general?

Se trata de un estudio español, de compañeros de Málaga, que en un entorno conocido muestran la posible asociación entre la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y la enfermedad cardiovascular (ECV) y la enfermedad renal crónica (ERC), algo, por otro lado, ya estudiado a nivel general en los individuos con diabetes tipo 2 (DM2). La relación entre el síndrome metabólico, la ERC y la ECV ha sido mostrada con independencia de la presencia de DM2 o hipertensión arterial.

La HbA1c sirve para estimar las concentraciones de glucosa sanguínea hasta tres meses antes de su determinación, de modo que permite diagnosticar y controlar la DM2, así como los trastornos del metabolismo glucémico (prediabetes). Niveles altos de HbA1c se relacionan con

complicaciones microvasculares, fundamentalmente retinopatía. Si bien es cierto que también se los ha relacionado con la mortalidad en los individuos DM2 y con la de aquellos individuos sin esta alteración glucémica, aunque sin mostrar esta una linealidad clara.

La microalbuminuria, por el contrario, sí que ha mostrado una clara asociación con el riesgo cardiovascular y la función renal.

Por otro lado, la morbilidad y mortalidad cardiovascular no es uniforme según los países, y España, en este sentido, es distinta. Por ello, es pertinente investigar las relaciones entre la HbA1c, la ERC y la ECV en una población mediterránea (Málaga).

Se trata de un estudio trasversal y descriptivo, derivado del estudio IMAP (Multidisciplinary Intervention in Primary Care), que incluye una muestra aleatoria y representativa de 2270 adultos (18-80 años), captados entre enero y junio de 2007, de una área específica de Málaga (29 818 personas), que intenta determinar el punto de corte que mejor se relaciona con la ERC y la ECV. La HbA1c fue medida mediante método cromatográfico (Adams A1C, HA-8160, ARKRAY Kyoto, Japan) y estandarizada mediante los criterios del National Glycohemoglobin Standardization Program. Para el análisis, fue dividida en terciles.

A los pacientes se los consideró con DM2 si tenían diagnóstico previo, tomaban medicación al respecto o su HbA1c era ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5$ %). La ECV se determinó según los antecedentes y la tasa de filtrado glomerular (TFG) fue estimada según la ecuación del Chronic Kidney Disease Epidemiology. Se determinó como enfermedad renal cuando la TFG fue inferior a 60 ml/min/1,73 m² o la ratio albúmina/creatinina fue $\geq 33,8$ mg/mmol.

Según esto, tras ajustar con los factores de riesgo tradicionales, valores altos de HbA1c se asociaron claramente con la ERC y la ECV. En este sentido, las personas sin DM2 (HbA1c media de 37 mmol/mol, $5,5 \pm 0,4$ %) tendrían un comportamiento parecido a los pacientes con DM2 (HbA1c media de 56 mmol/mol, $7,3 \pm 1,4$ %), pues el tercil superior de su HbA1c (HbA1c de

39 mmol/mol, 5,7 %) se asociaría con un perfil de ECV y de ERC peor. De tal modo que los DM2 tendrían hasta dos veces mayor probabilidad de riesgo (*odds*) de ECV y ERC. Si ambos parámetros se analizaban al tiempo, la HbA1c solo se asoció con los resultados clínicos finales, *odds ratio* = 1,4 (intervalo de confianza [IC] 95 %, 1,1-1,6, $p = 0,002$).

Hay que destacar que el incremento de la HbA1c en un punto se asoció con incrementos de entre el 30-40 % de ERC y ECV.

La curva ROC mostró como un nivel de HbA1c de 37 mmol/mol (5,5 %) era el valor óptimo en términos de sensibilidad y especificidad, para predecir estos objetivos en esta población.

Se concluye que los niveles de HbA1c en la población mediterránea estarían relacionados con la ERC y la ECV, independientemente de la condición de DM2 o no. La HbA1c sería, según estos autores, un marcador válido de ECV y de ERC en la población general.

- Hernández D, Espejo-Gil A, Bernal-López MR, Mancera-Romero J, Baca-Osorio AJ, Tinahones FJ, et al. Association of HbA1c and cardiovascular and renal disease in an adult Mediterranean population. *BMC Nephrol* 2013;14(1):151. [Epub ahead of print]

La inercia clínica en intensificación del tratamiento del diabético tipo 2

Este es el tercer *post* que publicamos sobre la inercia clínica (IC) en relación con el manejo del individuo con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Fue precisamente un trabajo español publicado en *Medicina Clínica* de López Simarro et al. el que nos abrió los ojos.

El hecho de tratarse la DM2 de una enfermedad crónica que precisará controles y cuidados toda la vida hace que este tema tenga gran importancia, habida cuenta de que el frecuente contacto puede insensibilizar a los profesionales sanitarios ante los cambios metabólicos que se van produciendo y que se caiga inconscientemente en una rutina que afecte al buen tratamiento de este colectivo. Esto se ha visto con claridad en personas con DM2 en tratamiento con insulina en las que la hemoglobina glucosilada (HbA1c) puede mantenerse en rangos inaceptables sin que el profesional haga nada para solucionar el problema. Del mismo modo, análisis retrospectivos en Reino Unido muestran como existe una media de 7,7 años antes de iniciar la insulino terapia donde

la combinación de antidiabéticos orales (ADO) no es capaz de alcanzar un buen control metabólico.

La falta de intensificación del tratamiento (IT) una vez detectado el mal control metabólico y la modificación del tratamiento, o el tiempo que pasa entre la detección del problema metabólico y la IT, es lo que se englobaría bajo el concepto de IC.

El trabajo que comentamos trata de las conclusiones sobre la IT en una cohorte retrospectiva de personas con DM2 en tratamiento con ADO y sus controles metabólicos según los patrones de control recomendados por las guías de práctica clínica utilizadas en ese país.

Para ello se utilizaron las bases de datos de la Clinical Practice Research Datalink. Comentan que la base más grande de datos del mundo en Atención Primaria incluye a más de 13 millones de pacientes de Reino Unido. Es, por

tanto, una base de datos representativa de esta comunidad. En el análisis se incluyó a los pacientes con DM2 que empezaron con ADO entre enero de 2004 y diciembre de 2006, a los que se les aplicó un seguimiento de las prescripciones hasta abril de 2011 (7,3 años). Se excluyeron los individuos con diabetes tipo 1 y aquellos con tratamiento exclusivo con insulina, y se incluyeron a aquellos con DM2 con tratamiento de al menos un ADO y sin insulina. Las prescripciones identificaron los episodios de tratamiento (tiempo en días y dosis).

Se incluyeron tratamientos con ADO con un control adecuado durante 6 meses, estratificándose según ADO, y se relacionaron con los valores de HbA1c. El objetivo primario fue el tiempo transcurrido hasta la IT desde el «pobre control», definiendo a este en estratos de HbA1c $\geq 7,0$, $\geq 7,5$ o ≥ 8 %, según cada ADO.

Al final, el estudio se hizo sobre 81 573 personas con DM2 en las que se observó que la IT con la adición de un ADO (50 476) se realizó a los 2,9, 1,9, 1,6 años en los puntos de corte de HbA1c $\geq 7,0$, $\geq 7,5$ o ≥ 8 %, respectivamen-

te. Y de más de 7,2, 7,2, o 6,9 años si tomaban dos ADO (25 600). En los que tomaban insulina junto con ADO (de uno a tres, 5677), la IT media fue de más de 7,1, 6,1 o 6,0 años, respectivamente.

En pacientes que tomaban de uno a tres ADO, la media de tiempo entre la iniciación del tratamiento y la IT con ADO o insulina excedió el máximo de seguimiento de 7,2 años del estudio.

Concluyen que existen claros retrasos en la IT en individuos con DM2 con mal control metabólico, y que hay pacientes con DM2 en los que esta situación se prolonga durante mucho tiempo antes que se les añada otro ADO o insulina.

Un artículo que da que pensar.

- Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 2013;36(11):3411-7.

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 y el riesgo cardiovascular

La primera impresión que teníamos de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) es que estos podían generar efectos cardiovasculares beneficiosos; sin embargo, hace algún tiempo ya comentamos que el ensayo clínico aleatorizado a doble ciego SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus), realizado en 16 492 pacientes durante una media de 2,1 años, no había podido demostrar la superioridad del grupo de la saxagliptina sobre el del placebo en la reducción del objetivo compuesto cardiovascular (muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal [IAM] y accidente vasculocerebral isquémico [AVC]) en pacientes con historia previa cardiovascular. O, viéndolo de otra manera, la saxagliptina no había sido inferior al placebo en la producción de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

En concreto, según lo que se acaba de publicar, el objetivo compuesto se dio en 613 pacientes del grupo de saxagliptina y en 609 del de placebo, lo que supuso un riesgo *hazard ratio* (HR) de 1,00 (intervalo de confianza [IC] 95 %, 0,89-1,12, $p = 0,99$ para superioridad y p inferior a 0,001 en no inferioridad de la molécula).

En el objetivo secundario (muerte cardiovascular, IAM, AVC, hospitalización por angina inestable, etc.), ocurrió en 1059 pacientes con saxagliptina y en 1034 del grupo placebo, HR = 1,02 (IC 95 %, 0,94-1,11 $p = 0,66$), si bien es cierto, algo que sorprende, que más pacientes del grupo de saxagliptina que en el del placebo fueron ingresados por insuficiencia cardíaca (3,5 % frente a 2,8 %; HR = 1,27; IC 95 %, 1,07-1,51; $p = 0,007$).

No hubo diferencias en las tasas de pancreatitis según los grupos.

En este sentido, acaba de publicarse un estudio sobre otro inhibidor de la DPP-4, la alogliptina, que también intenta evaluar los resultados cardiovasculares de esta molécula en 5380 individuos con DM2 que habían tenido un síndrome coronario agudo recientemente (IAM o angina inestable que requirió hospitalización), entre 15-90 días antes de haber sido aleatorizados a la alogliptina o al placebo. De la misma forma, fue un estudio de no inferioridad (margen de 1,3 en el HR) a doble ciego sobre un objetivo compuesto (muerte cardiovascular, IAM no fatal o AVC no fatal), con un seguimiento medio de 40 meses

(18 meses de media). El objetivo primario ocurrió en 305 individuos asignados a la alogliptina y a 316 al placebo, con lo que la HR fue de 0,96 (límite superior del IC 95 %, 1,16; p inferior a 0,001 para no inferioridad).

En este estudio tampoco se encontró mayor incidencia de hipoglucemia, cáncer o pancreatitis.

Con ello, podemos afirmar que dichas moléculas no incrementan el riesgo cardiovascular en individuos de alto riesgo cardiovascular, pero tampoco lo mejoran.

A ambos estudios se puede acceder libremente.

- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al.; the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369(14):1317-26.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al.; the EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369(14):1327-35.

¿Influye la temperatura del cocinado en la insulinoresistencia?

Los productos finales de la glicación (AGE) son la consecuencia última de una serie de reacciones no enzimáticas relacionadas con la glicación en presencia de hidratos de carbono. Un tema que conocemos por ser común en la diabetes (DM), pero que puede ocurrir en diversas situaciones y enfermedades. El tema que nos ocupa es que este tipo de productos pueden producirse fuera del cuerpo humano por procesos físicos durante el cocinado de los alimentos e interiormente por el metabolismo normal, la edad o la hiperglucemia. En este aspecto, el estrés oxidativo debido a la hiperglucemia o hiperlipemia en individuos con DM tipo 2 (DM2) haría que este fenómeno estuviera aumentado.

La idea es que el calentamiento de los alimentos a altas temperaturas induce la formación de AGE, lo que influiría en el metabolismo glucémico en los individuos con DM2. Por otro lado, como sabemos, la ingestión de fructosa puede afectar a la formación endógena de AGE. El propósito de este estudio es, pues, determinar si la adición de fructosa o de ciertos métodos de cocinado influiría en la sensibilidad a la insulina en personas con sobrepeso u obesidad.

Se estudió a 74 mujeres con sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal 25-40 kg/m²) entre 20 y 50 años, que fueron aleatorizadas a seguir una dieta con alta o baja concentración de AGE durante cuatro semanas, junto con bebidas de fructosa. Se midieron en ellas la glucemia y las concentraciones de insulina, en ayunas y a las dos horas en un test de tolerancia oral a la glucosa, antes y después de la intervención. A su vez, se determinó la HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance), el test de sensibilidad a la insulina (ISI), las concentraciones de AGE ingeridas y las excretadas por la orina.

Según este, tras ajustar por cambios antropométricos la ingesta de dieta con bajo contenido de AGE, disminuía la secreción de insulina en ayunas y del HOMA-IR, comparado con la dieta con alto contenido en AGE. O, lo que es lo mismo, comparando las mujeres que consumieron dietas con bajo contenido de AGE, aquellas con alto contenido en AGE mostraron niveles mayores de insulina en ayunas, de HOMA-IR (p inferior 0,001) y un ISI menor (p = 0,001).

La adición de fructosa no afectó en este caso a ninguno de los resultados.

La importancia de este estudio es que muestra cómo las dietas con alto contenido en AGE podrían ser causa de insulinoresistencia, algo que iría en relación con los métodos de cocinado (temperatura a la que son sometidos los alimentos). De la misma forma, la ingesta moderada de fructosa no tendría repercusión alguna. Los cambios en el peso corporal serían una limitación importante en las conclusiones.

Dicho de otra manera, cocinar a alta temperatura induciría la formación de AGE y ello sería causa de aumentar la insulinoresistencia a las cuatro semanas en mujeres con sobrepeso. Supongo que harían falta más estudios para trasladar estas conclusiones a modo de recomendaciones sobre cómo cocinar los alimentos a nuestros pacientes con sobrepeso.

- Mark AB, Poulsen MW, Andersen S, Andersen JM, Bak MJ, Ritz C, et al. Consumption of a diet low in advanced glycation endproducts for 4 weeks improves insulin sensitivity in overweight women. *Diabetes Care* 2014;37(1):88-95.