

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

Mateu Seguí Díaz

Médico de familia. Unitat Bàsica de Salut Es Castell. Menorca

El estudio CANOE: las dosis medias de rosiglitazona y metformina también previenen la diabetes 2

Hay suficiente evidencia de que los estilos de vida previenen/retrasan la aparición de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en individuos prediabéticos; también de que ciertos fármacos preservan la célula betapancreática y retrasan el diagnóstico; tal es el caso de la metformina (MET). Otros, como la nateglinida, y así lo ha demostrado el estudio NAVIGATOR (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research), no han mostrado beneficio alguno en este aspecto.

El CANadian Normoglycemia Outcomes Evaluation (CANOE) trial evaluó, por tanto, si dosis medias (mitad de la dosis máxima) de rosiglitazona y de MET, con un trasfondo de cambio en los estilos de vida, podían prevenir la DM2 en individuos con intolerancia a la glucosa (ITG).

Se trató de un estudio aleatorizado, doble ciego, en 207 pacientes con unas edades comprendidas entre 30-75 años, con antecedentes de algún factor de riesgo cardiovascular (FRCV) y a los que se les había realizado una sobrecarga oral de glucosa (SOG) con resultado de ITG. La población era proveniente de Canadá (Ontario), donde el grupo de intervención (103) recibió 500 mg de MET junto con 2 mg de rosiglitazona (en una sola cápsula), dos veces al día, frente al grupo placebo (104). Todos los pacientes recibieron los mismos consejos de cambios en los estilos de vida. El objetivo primario fue el diagnóstico de diabetes por glucosa basal (GB) o SOG. Los objetivos secundarios tenían que ver con los cambios en la tensión arterial (TA), microalbuminuria, proteína C reactiva, lípidos, sensibilidad a la insulina y resistencia a la insulina HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*).

Se detectaron 55 DM2 durante el estudio, 14 en el grupo de intervención y 41 en el de placebo; resultó una reducción del riesgo relativo (RRR) del 66% (intervalo de confianza [IC] al 95%: 41-80) y una reducción del riesgo absoluto del 26% (14-37), que convertido en número de pacientes necesarios a tratar (NNT) resultaron en 4 (2,70-7,14) en los 3,9 años que duró el estudio. En el grupo de intervención el 80% de los prediabéticos normalizaron su tolerancia a la glucosa, al tiempo que la mitad del grupo placebo desarrollaba diabetes ($p = 0,0004$).

Durante el estudio no se comunicaron casos de infarto agudo de miocardio (IAM) ni de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en el grupo de intervención y sólo un caso en el grupo placebo. Las fracturas óseas fueron similares en ambos grupos. No hubo diferencias en la ganancia de peso entre ambos grupos.

Concluyen que la combinación de rosiglitazona y MET en dosis medias es muy efectiva en la prevención de la DM2 y en la normalización de la tolerancia a la glucosa en individuos con ITG, y todo ello con escasos efectos secundarios, algo que diferencia a este estudio del DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication).

- Zinman B, Harris SB, Neuman J, Gerstein HC, Retnakaran RR, Raboud J, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study. *Lancet* 2010;376:103-11.

Los frutos secos, mucho más que bajar el colesterol

Los frutos secos son ricos en proteínas vegetales (10-25%) y en grasas (50-75%), la mayoría compuestas por ácidos grasos insaturados. Además, son una fuente de fibra vegetal, minerales (cobre, magnesio, potasio), vitaminas (ácido fólico, niacina, vitamina E y B6), antioxidantes fenólicos y fitoesteroles. Esta revisión sistemática que comentamos examina los efectos del consumo de frutos secos sobre los niveles de lípidos y sobre si estos niveles pueden estratificarse según el tipo de población y determinadas variables (sexo, edad, tipo de fruto seco, índice de masa corporal [IMC], etc.).

Los estudios fueron extraídos de MEDLINE entre el 1 de enero de 1992 y el 31 diciembre de 2004 y evaluaban los efectos del consumo de frutos secos y los niveles de lípidos en 25 ensayos clínicos de siete países, correspondientes a 583 pacientes que no tomaban hipolipemiantes; los clasificaron según diversas formas, dentro de las que se encontraban: 1) los que consumían una dieta occidental (> 30% de grasas, y grasas saturadas > 10%); 2) los que seguían una mediterránea (monoinsaturadas > 20% y grasas saturadas < 7%); 3) los que consumían una dieta baja en grasas saturadas (grasas totales < 30% y grasas saturadas < 7%).

Comparadas con las dietas control, las dietas con frutos secos reducen significativamente el colesterol total, el colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la ratio colesterol LDL/HDL (lipoproteínas de alta densidad) y la ra-

tio colesterol total/colesterol HDL ($p < 0,001$); sin embargo, no tienen efecto sobre el colesterol HDL ni sobre los triglicéridos, excepto si presentaban hipertrigliceridemia. Los efectos fueron superiores según el valor basal de colesterol LDL y dependientes de la dosis de frutos secos administrada.

Se estimó que un 20% de las calorías consumidas en forma de frutos secos (equivalentes a 71 g de una dieta de 2.000 kcal) reduce en un 9,9 mg/dl los niveles de colesterol total (4,5% de variación).

Así, la incorporación de frutos secos en la dieta de los pacientes hiperlipémicos genera más beneficios cardiovasculares que descenso de las concentraciones de los lípidos sanguíneos pudiera reportar. El 7,4% de descenso del colesterol LDL observado en los resultados de este metaanálisis es bajo en comparación con los efectos que puede producir la ingestión de una estatina, pero sorprendentemente se relaciona con un 37% de RRR, que es el doble del que se le atribuiría por el solo hecho de una reducción equivalente del colesterol LDL. Y es que el consumo de frutos secos mejora, además de las lipoproteínas, la función endotelial y disminuye el estrés oxidativo. Además, previene el desarrollo de la DM2 y no aumenta el peso en proporción a las calorías ingeridas.

- Sabaté J, Oda K, MA, Ros E. Nut consumption and blood lipid levels: a pooled analysis of 25 intervention trials. *Arch Intern Med* 2010;170(9):821-7.

Distinto corte en la hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 en los chinos

El valor umbral a partir del cual se diagnostica la DM2 mediante la hemoglobina glucosilada (HbA1c) es de 6,5% y ha sido propuesto a partir de los datos del National Health and Nutrition Examination Survey; sin embargo, es posible que este umbral pueda variar según las distintas razas. En 2008 la American Diabetes Association, la European Association for the Study of Diabetes y la International Diabetes Federation se posicionaron sobre el papel de la HbA1c en el diagnóstico de la DM2 y destacaron que la HbA1c de 6,5% mostraría una sensibilidad y especificidad suficiente para identificar el riesgo de desarrollo de retinopatía, lo que sería equivalente a poner la etiqueta de diabético.

Se trata de un estudio descriptivo basado en una encuesta epidemiológica sobre diabetes y síndrome metabólico (Shanghai Diabetes Study II) en seis comunidades de Shanghái entre mayo de 2007 y agosto de 2008. En total, participaron en el estudio 5.372 personas chinas a las que se les pasó un cuestionario y se les sometió a una SOG con 75 g de glucosa. Se midió la HbA1c mediante cromatografía (HLC-73G7) y se les realizó la SOG (que fue el patrón de oro para el diagnóstico).

Se encontraron 3.748 personas con SOG normal, 837 con ITG y 301 con DM2. De los 301 con DM2, 71 (24%) tuvieron una GB elevada, 128 (43%) tuvieron una SOG elevada y 102 (34%) ambos parámetros a la vez. Tanto la HbA1c

como la GB o la SOG estuvieron correlacionadas (coeficiente de Pearson 0,619 [p < 0,001] y 0,622 [p < 0,001]). Se conseguía una alta especificidad (95,5-96,7%) y valor predictivo negativo (97,0-98,0%) cuando el corte de la HbA1c era de 6,3%. En cuanto a la sensibilidad con una HbA1c del 6,5% en el diagnóstico de diabetes desconocida, fue del 50,5% (44,7-56,3%), sin haber diferencias con la GB (p = 0,086).

Concluyen que el umbral a partir de 6,3% en la HbA1c sería el más eficiente en

pacientes con riesgo de padecer DM2, pues sería el que tendría más especificidad para detectar diabetes desconocida y la misma sensibilidad que una GB de 7,0 nmol/l. Este valor era el óptimo de cara al diagnóstico en la población china, cuando la GB o la SOG no se realizaban.

- Bao Y, Ma X, Li H, Zhou M, Hu C, Wu H, et al. Glycated haemoglobin A1c for diagnosing diabetes in Chinese population: cross sectional epidemiological survey. *BMJ* 2010;340:c2249.

**Riesgos/
beneficios
microvasculares
del control
glucémico
estricto en el
paciente de
riesgo**

A partir de estudios epidemiológicos como el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) y el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) se ha demostrado que las concentraciones de HbA1c superiores a 7,0% están relacionadas con las complicaciones microvasculares del tipo de retinopatía, nefropatía o neuropatía.

El Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial, siguiendo la premisa de cuanto más baja la HbA1c mejores resultados, comparó en 10.251 pacientes aleatorizados los eventos cardiovasculares de un brazo de control intensivo de la glucemia (< 6%, 5.128) frente a uno convencional (7-7,9%, 5.123) en una amplia población con DM2 evolucionada y con alto riesgo cardiovascular (RCV); al mismo tiempo y como objetivos secundarios se evaluó en ambas ramas la incidencia de complicaciones microvasculares.

El seguimiento de la rama intensiva del ACCORD fue finalizado prematuramente a los 3,7 años (febrero de 2008) por aumento de la mortalidad; sin embargo, estos pacientes continuaron hasta los cinco años en régimen de tratamiento convencional (junio de 2009), aunque con controles metabólicos distintos; de ahí que los resultados microvasculares sean consecuencia de ambas estrategias.

La HbA1c siguió siendo más baja en los que inicialmente se encontraban en la rama intensiva, y no se encontraron diferencias en los objetivos primarios compuestos microvascula-

res (retiniano/renal/neuropático) (*hazard ratio* [HR]: 0,95, IC 95%: 0,85-1,07, p = 0,42); pero los resultados renales fueron significativamente menores en el brazo glucémico intensivo, permitiendo una reducción del 21% de la microalbuminuria. Estas diferencias fueron achacadas a la reducción del filtrado glomerular en el brazo intensivo los primeros 24 meses, por el mejor control glucémico.

Por último, se muestra que, a pesar de que las diferencias iniciales en la HbA1c entre ambas ramas se mantienen hasta la finalización del estudio, hay menos beneficios microvasculares de lo esperado. Lo que es una diferencia entre el tipo de pacientes añosos con largo tiempo de evolución de la diabetes (ACCORD) y aquellos pacientes más jóvenes con una DM2 más reciente (UKPDS).

Los beneficios microvasculares asociados a un tratamiento intensivo contrastan con la mayor mortalidad cardiovascular, ganancia de peso y riesgo de hipoglucemias graves. Con todo, como se comenta en el editorial, es poco tiempo para sacar conclusiones sobre los beneficios microvasculares, pues en el UKPDS éstos fueron patentes a los diez años de seguimiento.

- Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al.; for the ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419-30.

¿Es el control dietético tan eficaz como los fármacos antidiabéticos en el control de la hemoglobina glucosilada?

La dieta es el primer tratamiento que se aplica a la hora de controlar la glucemia en un diabético recién diagnosticado; si ésta falla, se suele introducir como primera opción la MET, según las guías de práctica clínica más utilizadas.

La introducción de la dieta, como sabemos, tiene que ver con el control de las calorías y los nutrientes, pues, además de mejorar el control glucémico, sirve para controlar otros FRCV. Sin embargo, es conocido que, al tiempo que se introducen los fármacos antidiabéticos, en general se suelen relajar los consejos sobre la dieta. Un poco por esto, The Lifestyle Over and Above Drugs in Diabetes Study se planteó estudiar la influencia de la dieta estricta sobre la glucemia y otros FRCV en diabéticos tipo 2 con hiperglucemia persistente y con alto RCV, a pesar de contar con un tratamiento diabetológico apropiado, según la evidencia médica actual.

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de seis meses de duración, entre octubre de 2006 y julio de 2009, realizado en el Department of Human Nutrition, de la universidad de Otago, Dunedin, en Nueva Zelanda, sobre 94 diabéticos tipo 2, menores de 70 años con alto RCV (al menos dos FRCV), a los que, a pesar de la dieta ad hoc prescrita por su médico o enfermera, hubo que prescribirles fármacos hipoglucemiantes orales o insulina, pero que mantuvieron a pesar de ello un pobre control metabólico ($HbA1c > 7\%$).

Fueron aleatorizados en dos grupos: el de la dieta convencional frente al de la dieta estricta o de intervención. Recibieron ambos los mismos consejos de actividad física (30 minutos) y de control de su diabetes. La dieta intensiva se basó en los postulados del Diabetes and Nutrition Study Group of the European Association for the Study of Diabetes.

Se sabe que la horquilla de descenso de la $HbA1c$ por parte de los antidiabéticos orales (ADO) se mueve entre 0,5-1,5%; sin embargo, la eficacia de éstos está condicionada por el tipo de diseño del estudio realizado (tiempo de seguimiento, grupos control, etc.), lo que dificulta su comparación; de ahí que estos investigadores se propusieran realizar un metaanálisis sobre aquellos estudios que respetaran unos criterios previamente fijados que permitieran estimar y

Como objetivos primarios se planteó la $HbA1c$ y como secundarios los cambios en las dosis y el tipo de antidiabéticos, el peso, el IMC, el perímetro abdominal, la TA, la glucemia basal y el perfil lipídico.

La diferencias de $HbA1c$ entre los dos grupos fueron de $-0,4\%$ (IC 95%: $-0,7\%$ a $-0,1\%$) a los seis meses, con significación estadística ($p = 0,007$). En un tercio de los controles ($n = 14$, 29%) se tuvo que incrementar la dosis de hipoglucemiantes, frente al 9% ($n = 4$) de los del grupo de intervención. Se comenta en la discusión que la disminución en la $HbA1c$ (0,4%), aunque modesta, es semejante a la que se produce cuando en ensayos clínicos se añade un nuevo hipoglucemiante a la terapia que se venía utilizando hasta ese momento, y ponen como ejemplo la vildagliptina añadida a la insulina (0,3%). Por otro lado, mejoró el peso $-1,3$ kg ($p = 0,032$), el IMC $-0,5$ ($p = 0,026$) y el perímetro abdominal ($-1,6$ cm, $-2,7$ a $-0,5$ cm; $p = 0,005$), y no hubo diferencias en el control de la TA y el perfil lipídico.

Se trata, con todo, de un pequeño estudio y su validez externa no creemos que sea aplicable a nuestras consultas. Sin embargo, es un toque de atención en dos sentidos; uno, que la importancia de la dieta en el control glucémico no se pierde tras la introducción de los antidiabéticos; dos, que este control tiene una eficacia semejante a la introducción de otro fármaco hipoglucemiante.

- Coppel KI, Kataoka M, Williams SM, Chisholm AW, Vorgers SM, Mann JI. Nutritional intervention in patients with type 2 diabetes who are hyperglycaemic despite optimised drug treatment--Lifestyle Over and Above Drugs in Diabetes (LOADD) study: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c3337.

comparar el verdadero efecto de los ADO sobre la $HbA1c$.

Se trata de un metaanálisis desde enero de 1980, con criterios de búsqueda de ser ECA con doble ciego, con al menos 50 participantes no gestantes de más de 18 años y con DM2; que se documentaran los efectos sobre la $HbA1c$, tanto en el grupo de intervención como en el placebo, y que se garantizara que al menos en el 70% de los par-

Influencia de los antidiabéticos orales sobre la hemoglobina glucosilada

ticipantes se registró el efecto sobre su HbA1c, después de un mínimo de 12 semanas en cada rama.

Se encontraron 61 estudios (26.367 pacientes), que incluían 103 comparaciones de ADO entre los años 1994-2008. Eran más numerosos los de las glitazonas (n = 27), los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DDP-4) (n = 26) y las alfa-glucosidasas (n = 22), y menos los de las biguanidas (n = 12), las meglitinidas (n = 10) y las sulfonilureas (SU) (n = 6). Estos estudios nos demuestran que:

- Las alfa-glucosidasas (acarbosea/miglitol) con dosis de 150 mg por día alcanzaban reducciones de la HbA1c del 1% frente a placebo; su efecto persistía al menos dos años.
- Las biguanidas (MET) con dosis de 1.500 mg por día reducen la HbA1c en un 1% aproximadamente tras tres meses de tratamiento, con una persistencia de al menos diez meses.
- Los inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina/vildagliptina) en dosis de 100 mg por día o más reducen la HbA1c 0,75% frente a placebo, sin aumento de potencia al incrementar la dosis.
- Las meglitinidas (nagletinida/repaglinida) ofrecen reducciones del 0,75% a los tres meses del tratamiento. Hay escasa evidencia de mayor potencia con altas dosis.
- En cuanto a las SU (glipizida, glimepirida, glibenclamida), con dosis > 8 mg por día de glimepirida se alcanzan reducciones de 1,25%

frente a placebo, con una persistencia de al menos dos años.

- En cuanto a las tiazolidinedionas (TZD) (rosiglitazona, pioglitazona), dosis de 8 mg de rosiglitazona tienen reducciones del 1,25%; y 30 mg de pioglitazona, reducciones de un 1% de la HbA1c frente a placebo, con una persistencia de al menos un año.

Concluyen que las SU e inmediatamente después las TZD serían los fármacos con mayor acción a las doce semanas de tratamiento. Se pone de manifiesto el efecto, ya comentado, de que a mayores niveles de HbA1c de partida mayores reducciones de esta variable tras los tratamientos, algo que, sin embargo, quedaba aminorado en este metaanálisis, al controlar los criterios de inclusión, de manera que por cada 1% de HbA1c previo al tratamiento farmacológico se produjo una caída de un 0,5% (IC 95%: 0,1-0,9) a los seis meses del tratamiento.

En conclusión, los ADO añadidos a la terapia habitual del diabético disminuyen la HbA1c entre 1-1,25%; las TZD y las SU son las que mayores reducciones de la HbA1c generarían.

- Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on glycated hemoglobin levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:1859-64.

Metaanálisis de coste-eficacia del tratamiento en la segunda línea del diabético tipo 2 de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

Se trata de un documento de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), donde aborda el tema de cuál es la asociación farmacológica más efectiva (no eficaz) y coste-efectiva tras el tratamiento con MET. Se hizo para ello una búsqueda de ECA en diabéticos tipo 2 inadecuadamente controlados con MET en monoterapia, mediante palabras clave, identificando también la posible literatura gris, entre el año 1980 y mayo de 2009; se descartaron, entre otras condiciones, aquellos tratamientos inferiores a cuatro semanas. De 2.455 estudios identificados, se seleccionaron 288, de los cuales, tras la evaluación, se introdujeron en el metaanálisis 56 artículos (49 ECA).

Las variables clínicas que se debían estudiar fueron la HbA1c, las hipoglucemias, las com-

plicaciones crónicas de la DM2, la mortalidad, la calidad de vida y los efectos secundarios graves. Desde el punto de vista económico, utilizaron el modelo propuesto en el UKPDS y los *quality-adjusted life-years* (QALYs).

Como ya se ha apuntado en otros estudios, las ocho familias de antidiabéticos en el segundo nivel son estadísticamente capaces de disminuir la HbA1c sin que se hallen excesivas diferencias entre ellos (salvo la insulina, que lógicamente destaca). Las diferencias se encuentran en la capacidad de producir hipoglucemias (que, aunque raras en todos ellos, fueron sustancialmente mayores en los tratados con insulina y secretagogos [SU y metiglinidas]) y en el peso corporal, que se incrementó en todos ellos, menos con los inhibidores de la DPP-4, los inhibidores de las alfa-glucosidasas y los análogos del

péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). En fin, nada nuevo.

Por otro lado, las SU, como era de suponer, fueron las más coste-efectivas añadidas en la segunda línea del tratamiento, al ser su coste, por su antigüedad, sensiblemente menor que el de los nuevos fármacos. Se resalta, sin embargo, que la valoración de la coste-efectividad de los nuevos fármacos está condicionada por su efecto a largo plazo (mejora de la función betapancreática) y por los posibles efectos secundarios que puedan ser identificados en el futuro.

Con una cosa y otra, se concluye que las SU serían igualmente eficaces que el resto de los fármacos, con un coste netamente inferior. Los resultados de esta revisión sistemática son congruentes con el resto de los metaanálisis realizados al respecto hasta el momento.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Second-Line Therapy for Patients With Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis. August 2010.

¿Existe relación entre la hemoglobina glucosilada, la glucemia media y los factores de riesgo cardiovascular?

El estudio A1C-Derived Average Glucose (ADAG) está dando mucho más de sí, y lo que de alguna manera podía intuirse, pero no probarse, caso de la posible relación entre la glucemia y el resto de los FRCV, acaba de ser dilucidado.

Sabemos que el estudio ADAG ha sido decisivo para consolidar a la HbA1c como prueba diagnóstica, pues ha permitido determinar que la glucemia media (GM) se relaciona con un valor determinado de HbA1c. Para ello, a 268 con diabetes tipo 1 (DM1) y 159 con DM2 se les sometió a una monitorización continua de la glucemia (CGM) durante doce semanas, con monitorizaciones cada cinco minutos en períodos de 48 horas. A la vez los participantes se automonitarizaron su glucemia (SMBG) en los mismos días. Esto permitió calcular la GM y los índices de variabilidad glucémica, la glucosa diferencial, etc., a la vez que determinar el área debajo de la curva de la GM entre 140-200 mg/dl las primeras 24 horas, y el área de la glucemia posprandial (GPP) tras dos horas de la ingesta, de modo que permitiera calcular la GM pre y posprandial. Los valores de la HbA1c fueron analizados siguiendo la metodología aportada por el DCCT, que en ese caso fue mediante SMBG. La asociación de los índices glucémicos con los FRCV fue calculada por modelos de regresión lineal por sexo, edad, hábito tabáquico y tipo de diabetes. Cada cambio en el modelo de regresión se relacionaba con cambios en los FRCV (lípidos, TA, etc.), y éstos con el distinto RCV. Se plantearon, por tanto, el objetivo de determinar la asociación entre los

diferentes índices de glucemia y los FRCV aprovechando este estudio.

Así, 427 diabéticos completaron su CGM aportando 2.700 determinaciones glucémicas por participante, que fueron asociadas con los distintos FRCV, consiguiendo una buena significación estadística. La GPP, la GB y la global se asociaron significativamente con los FRCV, si bien es cierto que los índices de variabilidad glucémica no cumplieron esta asociación. Los índices basados en la CGM no aportaron más información que la SMBG que facilitó el paciente, algo que consolida de alguna manera a la automonitorización glucémica. Así, los niveles elevados de HbA1c se asociaron con mayor TA sistólica (TAS, 2,2 mmHg por cada unidad % de HbA1c), colesterol total (0,1 mmol/l por cada unidad % de HbA1c), proteína C reactiva (0,39 mg/ml por cada unidad % de HbA1c) y colesterol HDL (0,04 mmol/l por cada unidad % de HbA1c). No hubo diferencias significativas entre los dos tipos de diabetes.

Concluyen que la GM y la HbA1c presentan una fuerte y significativa asociación con los FRCV, algo que no se demuestra con los índices de variabilidad glucémica y la GPP.

- Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, Heine RJ, et al.; ADAG Study Group. HbA1c and mean blood glucose show stronger associations with cardiovascular disease risk factors than do postprandial glycaemia or glucose variability in persons with diabetes: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetologia* 2011;54:69-72.

¿Previene
las grasas
vegetales
la diabetes
tipo 2?

Es conocido que la epidemia actual de DM2 es debida a los cambios en los estilos de vida en nuestra sociedad, lo que se traduce en un aumento del sedentarismo, de las dietas hipercalóricas y de la falta de ejercicio físico. Todo ello se manifiesta en un aumento imparable de las tasas de sobrepeso y obesidad en nuestra sociedad.

Está demostrado que los cambios en los estilos de vida que impliquen dietas hipocalóricas y aumento del ejercicio físico en pacientes con trastornos del metabolismo glucídico (prediabetes) son capaces de prevenir la DM2, con reducciones del riesgo del orden del 30% al 70%. Si bien es cierto que la relación con la reducción del peso corporal sería el principal condicionante, no todos los estudios muestran esta condición. Por otro lado, las dietas ricas en vegetales y bajas en carnes rojas y con productos lácteos son capaces de disminuir el riesgo de DM2.

La dieta mediterránea (MedDiet), de alguna manera, sería el paradigma de este tipo de dietas, al introducir en la alimentación vegetales, legumbres, frutas, frutos secos, aceite de oliva, pescado, vino y productos lácteos. Existen indicios que sugieren que este tipo de MedDiet puede relacionarse con la baja incidencia de diabetes en pacientes normales o con cardiopatía isquémica. Por ello, estos investigadores diseñaron un ECA para comparar la influencia de tres tipos de dieta sin restricción calórica en la incidencia de la DM2: una dieta hipolipemiente (dieta control), una dieta MedDiet con aceite de oliva virgen y una MedDiet con frutos secos.

El estudio PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea) fue un estudio multicéntrico y aleatorizado con las tres dietas comentadas en individuos entre 55-80 años con alto RCV. Se reclutaron 1.125, pero sólo 870 cumplieron los criterios de inclusión, tras lo que fueron aleatorizados en las tres intervenciones entre octubre de 2003 y junio de 2008. Los individuos incluidos tenían al menos tres FRCV e historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, pero no presentaban enfermedad cardiovascular clínicamente manifiesta y no eran diabéticos.

Todos ellos tuvieron intervenciones educativas por grupos mediante un dietista. A los asignados a la MedDiet con aceite de oliva se les suministró un litro por semana, y a los de frutos secos, 30 g por

día. Al grupo de la dieta hipolipemiente se le dio recomendaciones para reducir este tipo de grasas. Todos ellos fueron seguidos anualmente mediante cuestionarios sobre estilos de vida, adherencia a la dieta, etc., valorando los objetivos dietéticos planteados. Además, se determinó el peso corporal, analítica y SOG (en un centro). El primer objetivo fue determinar el diagnóstico de diabetes mediante la GB > 126 mg/dl en dos ocasiones o a las 2 horas de la SOG > 200 mg/dl (anualmente).

La media de seguimiento fue de cuatro años y los cambios en el peso corporal al final del período fueron de $-0,2 \pm 4,6$ kg en el grupo del aceite de oliva, $-0,6 \pm 4,2$ kg en el de los frutos secos y $-0,6 \pm 4,3$ kg en el de la dieta hipolipemiente. En este período, 54 personas debutaron como diabéticas, de tal modo que las tasas de incidencia por 1.000 personas y año según dietas fueron: 24,6 (IC 95%: 13,5-40,8) con MedDiet con aceite de oliva, 26,8 (15,3-43,0) MedDiet con frutos secos, y 46,6 (30,1-68,5) en el grupo control (hipolipemiente). Las HR para la diabetes fueron de 0,49 (0,25-0,97) en la MedDiet con aceite de oliva y 0,48 (0,24-0,96) en la MedDiet con frutos secos, en comparación con el grupo control. Tras hacer ajustes estadísticos de varias variables confusas, la incidencia de la DM2 fue 51% inferior con la MedDiet con aceite de oliva y 52% inferior con la MedDiet con frutos secos, en comparación con el grupo control.

Se observó también que en los grupos de la MedDiet y grasas vegetales no hubo diferencias en el peso y el ejercicio entre aquellos que fueron diabéticos o no, algo que sí ocurrió en el grupo control (mayor peso en aquellos con DM2).

Se concluye que, sin restringir las calorías, la MedDiet enriquecida mediante grasas vegetales (aceite de oliva o frutos secos), sin cambios en el peso o el ejercicio físico, previene la incidencia de nuevos casos de diabetes en personas con alto RCV después de un seguimiento medio de cuatro años.

- Salas-Salvador J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MA, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al.; PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011;34:14-9.

Revisión sistemática de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health en la tercera línea de tratamiento del diabético tipo 2

La CADTH ha revisado con este documento el tratamiento en el tercer escalón, cuando con la MET y las SU no conseguimos mantener al diabético en buen control metabólico.

Se trata de una revisión sistemática de la literatura de las ocho clases de antidiabéticos disponibles en el tercer escalón. En este estadio la mayoría de las guías proponen iniciar el tratamiento con insulina; la CADTH, sin embargo, no se decanta por la terapia oral ni por la insulino-terapia, simplemente analiza la coste-efectividad de cada decisión.

El primer problema que se plantea es si existe suficiente evidencia en este nivel que permita comparar la eficacia y la seguridad de los distintos fármacos cuando se combina con el tratamiento de MET junto con SU.

La búsqueda la hacen sobre bases de datos médicas sobre ECA publicados en inglés entre 1980 y noviembre de 2009. Los ECA fueron de al menos cuatro semanas de duración comparando uno o más fármacos en pacientes con mal control metabólico, a pesar de su tratamiento combinado con MET y SU.

De todos ellos se valoró la HbA1c, las hipoglucemias (global, graves y nocturnas), la ganancia ponderal (IMC), la satisfacción del paciente (HRQoL [cuestionario Health-Related Quality of Life]), las complicaciones a largo plazo (por ejemplo, IAM) y las pérdidas debidas a efectos adversos.

Se encontraron 33 ECA (81% financiados por la industria farmacéutica), con una duración de entre cuatro y doce meses, con 8.148 pacientes adultos, que identificaban las ocho clases de fármacos que fueron estratificados siguiendo: 1) la adición a la MET y SU; 2) adición con suspensión de uno de los dos fármacos (MET o SU); 3) la adición con suspensión de ambos (por ejemplo, insulino-terapia). Hay que destacar que 26 de los 33 ECA fueron trabajos en los que se añadió el fármaco a la MET o SU.

En cuanto a la potencia de descenso de la HbA1c comparando MET más SU sola o con el resto de fármacos, tales como la insulina basal, la insulina bifásica, los inhibidores de la

DPP-4, los análogos del GLP-1, las glitazonas (TZD) o la insulina basal-bolo, mostraron un rango de descenso de entre -0,9% y -1,2%. Las meglitinidas y los inhibidores de las alfa-glucosidasas estuvieron por debajo de este intervalo. Las insulinas bifásicas serían las más efectivas, pues llegaron a -1,9% de reducción de la HbA1c (manteniendo la MET, pero suspendiendo las SU).

En cuanto al peso corporal, la adición de insulina bifásica, insulina basal-bolo o TZD se asocia a aumentos de peso. Los inhibidores de la DPP-4 y las alfa-glucosidasas no varían el peso y los análogos del GLP-1 lo disminuyen. Las TZD, los análogos del GLP-1, los inhibidores de la DPP-4 y la insulina basal se asocian con un aumento de las hipoglucemias frente al placebo cuando se combinan con MET-SU.

Cualquier tipo de estrategia con insulina se asocia a hipoglucemias, en comparación con otros fármacos. Los fármacos que mostraron mayor incidencia de abandonos (por náuseas y vómitos) fueron los análogos del GLP-1 frente a placebo o insulina.

Se cuestionan los investigadores la baja evidencia encontrada sobre las complicaciones y la validez externa de todos y cada uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática (duración, muestra, definiciones de hipoglucemias, efectos adversos, etc.) y sobre todo la heterogeneidad de los estudios frente al nivel de HbA1c, la duración y la dosis de MET o SU. Esto les lleva a concluir que existe una evidencia insuficiente para evaluar comparativamente la tercera línea terapéutica en la reducción de las complicaciones a largo plazo, si bien es cierto que estas asociaciones disminuyen de manera significativa (salvo meglitinidas y alfa-glucosidasas) la HbA1c.

En cuanto al segundo documento, muestra que la adición de insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) a la MET y SU es la actitud terapéutica más coste-efectiva. Señala que añadir inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina) podría ser la opción más coste-efectiva, si no fuera por la falta de datos clínicos que hagan posible su evaluación económica. El impacto de las hipoglucemias en la calidad de vida sería uno de los factores decisivos que influirían de-

Diez años de evaluaciones y buenos resultados en los diabéticos de la Red del Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud

cisivamente en la evaluación económica de todos los fármacos y decantarían con el tiempo la balanza hacia este tipo de nuevos fármacos.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Therapeutic Review Clinical Review: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately

Controlled with Metformin and a Sulfonylurea. August 2010.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Therapeutic Review Economic Evaluation: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and Sulfonylurea Combination Therapy.

En 1993 se publicó la primera edición de la *Guía para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en Atención Primaria* del GEDAPS (Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud) a partir de las indicaciones de la Declaración de Saint Vincent; esto permitió fijar una serie de indicadores de calidad asistencial, que, dentro del denominado Programa de Mejora Continuada de Calidad de la RedGEDAPS, ha permitido evaluar y mejorar la salud de nuestros pacientes diabéticos.

Las distintas actualizaciones de la guía en 1995, 1998, 2000 y 2004 (y una actual pendiente de impresión) han sido la cara visible del programa, pero lo verdaderamente importante lo han constituido sus diferentes evaluaciones, que han permitido, mediante un mecanismo de retroalimentación de los profesionales, ir mejorando la práctica asistencial en relación con el manejo de los diabéticos tipo 2. El artículo que publica *Medicina Clínica* no es más que el análisis de la evolución de esta iniciativa desde 1996 hasta 2007 en España.

La constitución de grupos autonómicos a partir de 1995 compuestos por una red de profesionales (la RedGEDAPS), coordinadores responsables de las comunidades autónomas y una comisión de coordinación permitió iniciar a partir de 1996, mediante unos indicadores de proceso y de resultados, una primera evaluación de la calidad asistencial del diabético tipo 2 en España, evaluaciones realizadas a partir de muestras aleatorizadas de todas las historias clínicas de los diabéticos tipo 2 censados en los diferentes centros de salud. Tras unos criterios de inclusión y exclusión, a los diabéticos elegidos se les extrajeron sus indicadores de procedimiento y de

resultados. Las evaluaciones se hicieron periódicamente en los años 1996, 1998, 2000, 2002 y 2007; destaca un lapso entre 2004 y 2006, debido a las iniciativas de informatización de las diferentes historias clínicas en el territorio nacional.

En total, han participado 335 centros de salud, con un tamaño muestral de entre 5.121 y 8.366 casos evaluados por año. Los resultados que se describen en el artículo de *Medicina Clínica* muestran una mejoría en la evolución en los indicadores de resultados intermedios y finales (lo fundamental); se registran descensos significativos ($p < 0,001$) en la retinopatía diabética (18,7 puntos), en las lesiones en el pie diabético (2,6 puntos), en las amputaciones (1,9 puntos) y en las complicaciones macrovasculares, tipo IAM e ictus (6,9 puntos); algo que va parejo con la mejora de los indicadores de procedimiento (determinaciones analíticas y exploraciones periódicas) y de la educación diabetológica y la práctica del autoanálisis capilar. La mejora de los FRCV ha incidido en la disminución del riesgo coronario a los diez años de la evaluación tanto en varones como en mujeres.

En fin, un meritorio trabajo que se demuestra en una mejora de los resultados de salud de los diabéticos tipo 2.

- Franch Nadal J, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Mata Cases M; en representación de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud. The evolution of quality care indicators of patients with type 2 diabetes in the Spanish primary care (1996-2007). The RedGEDAPS quality of care program. *Med Clin (Barc)* 2010;135(13):600-7.

¿Qué relación tienen el control metabólico y el cáncer?

Cada vez es más evidente que existe una relación entre la DM2 y el cáncer. Se han barajado diferentes motivos, tal es el caso de la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, distintos fármacos o los niveles elevados de receptores IGF-1 (factor de crecimiento pseudoinsulínico I [del inglés *type 1 insulin-like growth factor*], que de alguna manera influirían en el crecimiento tumoral.

La relación entre el tratamiento hipoglucemiante y el cáncer está cada vez más de moda. Así, la MET o las glitazonas (TZD) podrían reducir este riesgo, tal vez por su relación con la resistencia a la insulina, al influir negativamente sobre el mecanismo mediado por la activación de la monofosforato de adenosina proteincinasa.

Por el contrario, las SU y la insulina exógena, al aumentar los niveles de insulina circulantes, pueden, junto con el hiperinsulinismo compensador producido por la resistencia a la insulina, aumentar el crecimiento tumoral. En este aspecto existen estudios que discriminan los diferentes tipos de insulina por su mayor o menor afinidad o similitud con los receptores IGF-1.

También existe, por otro lado, la hipótesis que relaciona el incremento de riesgo de cáncer o de muerte por esta patología con los niveles de glucemia, de tal modo que la hiperglucemia estimularía la producción de adenosín trifosfatos (ATP) en las células tumorales a través de un mecanismo conocido como el «efecto Warburg». Sea como fuere, existe un efecto de confusión entre estos distintos mecanismos en donde la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la hiperglucemia estarían implicadas con la mortalidad por cáncer. De ahí que se propusieran determinar, basándose en los datos disponibles, la hipótesis de si la glucemia es un factor que podría estar implicado en el riesgo de cáncer o en la mortalidad por cáncer en la DM2.

Para ello, se realizó una revisión sistemática en forma de metaanálisis en The Collaborators on Trials of Lowering Glucose (CONTROL) sobre grandes ECA que estudiaron los efectos del tratamiento intensivo de la glucemia y sus efectos macrovasculares en la DM2. Dentro de éstos, se incluyó los siguientes estudios: UKPDS, UKPDS metformin, ACCORD, Veterans Affairs Diabetes Trial, Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation, PROspective pioglitAzone

Clinical Trial In macroVascular Events y, por último, Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes.

De todos ellos se extrajo la información del número de cánceres incidentes y de la mortalidad por cáncer en cada una de las ramas de tratamiento, junto con las diferencias en sus niveles de HbA1c. Se planteó excluir al UKPDS metformin, pero se mantuvo por la influencia de la MET en el cáncer y su superposición en el control metabólico de los enfermos del UKPDS.

En cuanto a la mortalidad por cáncer, cuatro ECA registraron esta condición, de tal modo que con una diferencia en la HbA1c entre la rama convencional y la intensiva de entre 0,6-1,4% las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). Los cuatro estudios reunieron 222 muertes por cáncer en 53.892 personas/año en la rama intensiva frente a 155 en 38.743 personas/año en la convencional, significando un riesgo en forma de ratio de riesgo de mortalidad por cáncer de 1 (IC 95%: 0,81-1,24; $p = 0,98$). Si se excluía el UKPDS metformin, el riesgo de los tres estudios fue de 1,03 (IC 95%: 0,83-1,29; $p = 0,77$).

En cuanto a la incidencia de cáncer, sólo tres estudios registraron esta variable junto con la diferencia en las HbA1c, que estuvo entre 0,3-0,8%, siendo también significativas ($p < 0,0001$). En ellos, hubo 357 casos de cáncer incidente en 47.924 persona/año en la rama intensiva y 380 en 45.009 personas/año en la rama convencional, de tal modo que la ratio de riesgo de caso incidente por cáncer fue del 0,91 (IC 95%: 0,79-1,05; $p = 0,20$).

Se concluye que el control estricto de la glucemia no confiere mayor protección contra el cáncer ni tampoco mejora la mortalidad por esta patología, de tal modo que se descarta que la glucemia funcione como un factor de confusión en estudios con fármacos hipoglucemiantes.

Con todo, se trata de un metaanálisis de pocos estudios con una cierta heterogeneidad y las variables estudiadas eran secundarias o tenían que ver con factores de seguridad de éstos, no con variables principales.

- Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia* 2011;54:25-31.

¿Reducen los estilos de vida la incidencia de las complicaciones a largo plazo en los pacientes prediabéticos? El Da Qing Diabetes Prevention Study y las complicaciones microvasculares

Está admitido por infinidad de estudios que los cambios en los estilos de vida y ciertas medicaciones son capaces de modificar la incidencia o de retrasar la aparición de la DM2 en personas con ITG.

El conocido como China Da Qing Diabetes Prevention Study (CDQDPS) evaluó la incidencia de DM2 en personas con ITG durante seis años, a las que se les había sometido a cambios en su estilo de vida, resultando una reducción de la diabetes del 33% en el grupo al que sólo se le prescribió dieta, del 47% en el del ejercicio físico y del 38% en el grupo que hizo dieta junto con el ejercicio físico, en comparación con el grupo control. Con todo ello se pudo concluir que no hay excesivas diferencias entre los tres grupos en cuanto a la prevención de la DM2. El seguimiento de este estudio a los 20 años mostró una reducción global en el grupo de intervención combinada de un 43% en la incidencia de DM2 con respecto al control.

El problema que se plantea es si este diagnóstico precoz se traduce en una prevención de las complicaciones macro o microvasculares de la DM2 diagnosticada precozmente. En lo que respecta a las complicaciones cardiovasculares, se encontraron HR no significativas de 0,98 (IC 95%: 0,71-1,37) en los eventos cardiovasculares y HR de 0,83 (IC 95%: 0,48-1,40) en mortalidad cardiovascular.

El presente estudio, por su parte, evalúa los cambios en la intervención de los estilos de vida en general sobre la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía a los 20 años del inicio del estudio.

El CDQDPS se inició en 1986 con 577 personas de Da Qing (China) con ITG que fueron aleatorizadas en los tres grupos que ya hemos nombrado (dieta, ejercicio y dieta más ejercicio físico) y con una duración de seis años evaluó la incidencia de DM2; en 2006, a los 20 años, se evaluó la incidencia de complicaciones, incluidas las microvasculares. En 1986 se practicó a los participantes una oftalmoscopia directa con dilatación por dos oftalmólogos y fueron fotografiados los fondos de ojo; de los participantes con ITG, 14,7% ya tenían retinopatía no proliferativa.

En 2006 se recogieron datos sobre estilos de vida, peso, TA, índice tobillo-brazo, etc., aspectos oftalmológicos (ceguera, fotocoagulación, etc.), renales (diálisis), amputaciones, etc. Se practicó fotografía de retina mediante cámara no midriática, se determinó la neuropatía (monofilamento) y se practicó una analítica con determinación de la HbA1c, creatinina, ratio albúmina/creatinina, etc., entre otras pruebas.

La incidencia acumulada de retinopatía grave fue del 9,2% en el grupo de intervención (combinación de los tres grupos) y del 16,2% en el control ($p = 0,03$, *log-rank test*), lo que explican por el retraso en 3,6 años en el diagnóstico de la DM2 en el grupo control. O sea, la retinopatía fue un 47% más baja en el grupo de intervención que en el grupo control, HR de 0,53 (IC 95%: 0,29-0,99, $p = 0,048$).

Las fotografías de retina nos mostraron una retinopatía proliferativa del 36,1% en el grupo de intervención, frente al 38,7% en el grupo control ($p = 0,51$). La retinopatía proliferativa se presentó en el 41,6% de los diabéticos tipo 2 y en el 14,3% de los no diabéticos.

La incidencia acumulada de nefropatía grave fue del 2,1% en el grupo de intervención frente al 2,0% de los controles ($p = 0,95$), con una HR del 1,05 (IC 95%: 0,16-7,05, $p = 0,96$). En cuanto a la neuropatía, sólo cuatro de los 542 participantes sufrieron amputaciones o gangrena y sólo cuatro de 333 participantes explorados tuvieron úlceras por presión. Las alteraciones de la sensibilidad tuvieron parecidas prevalencias entre los grupos (8,6 y 9,1%, respectivamente).

Se concluye que la intervención sobre los estilos de vida durante seis años entre personas con ITG es capaz de reducir la incidencia de retinopatía proliferativa o ceguera en un 47% a los 20 años (NNT: 14 a los seis años) de la intervención, algo que se relaciona con la reducción del 43% en la incidencia de la DM2.

La importancia de este trabajo radica en que es la primera evidencia que demuestra que los

estilos de vida reducen la incidencia a la vez que las complicaciones a largo plazo en los pacientes con ITG. Por otro lado, que el 16,2% del grupo control a los 20 años presente retinopatía grave da cuenta del riesgo de esta complicación en individuos que aún no son considerados como diabéticos pero presentan ITG, lo que es un revés a los actuales umbrales diagnósticos. Con todo, según indican, como limitación a estas conclusiones hay que tener en cuenta

que la raza china es más prevalente en la retinopatía grave.

- Gong Q, Gregg EW, Wang J, An Y, Zhang P, Yang W, et al. Long-term effects of a randomised trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: the China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Diabetologia* 2011;54:300-7.

¿Sirve para algo aplicar la United Kingdom Prospective Diabetes Study *risk engine* a nuestros diabéticos?

Es conocido que el RCV es de dos a cuatro veces mayor en el diabético tipo 2 que en el individuo normal, y que ésta es la principal causa de muerte en estas personas. También se sabe que por este motivo las guías de práctica clínica recomiendan calcular el RCV en todo diabético que no haya sufrido ningún evento cardiovascular.

Para ello existen distintas ecuaciones al respecto; tal es el caso del Systematic Coronary Risk Evaluation o del Framingham Risk Score. La capacidad de estas dos tablas de riesgo para discriminar el riesgo y calcular el riesgo absoluto es limitada en los diabéticos tipo 2.

En este aspecto pocas son las ecuaciones de predicción del riesgo específicamente de la DM2; dentro de ellas, la derivada del UKPDS es la más utilizada, al sustentarse en una población amplia y diabética y estimar el RCV absoluto mediante los factores de riesgo habituales (IMC, edad, sexo, hábito tabáquico, TAS, ratio colesterol total/colecsterol HDL) y otros específicos de la DM2, tales como la duración de la DM2 y la HbA1c.

Varios estudios han validado esta ecuación de riesgo con resultados diversos e inconsistentes. Éstos se validaron con poblaciones diversas, con objetivos diferentes y períodos temporales distintos, lo que podría crear sesgos, de modo que el objetivo de este estudio fue cuantificar la discriminación y calibración de la UKPDS *risk engine* en una amplia cohorte de diabéticos tipo 2, determinando la predicción del RCV en intervalos de tiempo diversos (cuatro, cinco, seis y ocho años) y si la duración de la diabetes

tuvo algún impacto en los objetivos fijados (enfermedad cardiovascular).

Para ello se estudiaron cohortes de pacientes con DM2 de Holanda y Potsdam (Alemania) del European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. De ellas, se identificaron 1.861 con DM2, de los que 239 tenían historia de enfermedad cardiovascular o alguna variable que no era conocida, por lo que fueron descartados. Por tanto, al final se analizaron 1.622 con DM2, a los que se les pasó un cuestionario sobre aspectos demográficos, hábitos tóxicos, enfermedades crónicas y otros factores de riesgo. Se determinó el peso corporal y la altura, la TA (en dos ocasiones) y la analítica sanguínea (colesterol, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y HbA1c). A partir de aquí fueron monitorizados en dos resultados finales principales: eventos coronarios (CHD) (IAM, cardiopatía isquémica), por un lado, y eventos cardiovasculares en general (CVD) (IAM, accidente vascular cerebral), por otro. Se analizó mediante la UKPDS *risk engine* el riesgo de desarrollar dichos eventos entre la captación y su diagnóstico, o muerte en el seguimiento, a los cuatro, cinco, seis y ocho años. Para determinar si el análisis generado por la UKPDS *risk engine* se veía afectado por la duración de la DM2, se analizaron separadamente aquéllos con más o menos de 10 años de evolución.

Durante los ocho años se produjeron 146 eventos cardiovasculares, de los cuales 99 fueron coronarios. Usando la UKPDS *risk engine* la predicción media del riesgo a los ocho años fue del 15,9%, que en el caso de los CHD fue del 4,9% (*c-statistic* de 0,66 a los cinco años tanto para

el riesgo de CHD como para el de CVD), de modo que el análisis de los CVD sobrestimó el riesgo de CHD en un 224%, y el de CVD en un 112%. Con ello la UKPDS *risk engine* mostró una pobre discriminación del riesgo en ambos resultados finales. La calibración de la ecuación mejoró ligeramente en aquellos diabéticos tipo 2 de más de 10 años de evolución, en comparación con aquellas evoluciones de alrededor de 4-5 años; con todo, la discriminación fue moderada o pobre.

Concluyen que la capacidad discriminativa de la UKPDS *risk engine* en cuanto a CHD y CVD es moderada y la calibración de la ecuación pobre, sobrestimando con ello el riesgo CHD.

Concluyen que la importancia del estudio radica en que es un estudio con una muestra poblacional importante y diversa (alemana y holandesa), que permitiría generalizar los resultados. Como inconvenientes, se muestra que el

hecho de no llegar a los 10 años impidió validar ambos riesgos en ese intervalo de tiempo.

Las explicaciones sobre los pobres resultados predictivos y la tendencia a sobrestimar los CHD y la CVD se encontrarían en el hecho de que la ecuación no fue desarrollada para esta población, que la original de 1977 fue captada más tarde, tenía más hábitos tóxicos (tabaquismo) y estaba peor tratada que la actualmente analizada (1993).

Por ello, y desde nuestra perspectiva de una población mediterránea con mejor RCV, ¿sirve para algo aplicar la UKPDS *risk engine* a nuestros diabéticos?

- Van Dieren S, Peelen LM, Nöthlings U, van der Schouw YT, Rutten GE, Spijkerman AM, et al. External validation of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011;54:264-70.

Datos españoles sobre el riesgo cardiovascular del diabético respecto al infartado

En 1998 Haffner publicó un controvertido estudio poblacional danés en el que las posibilidades de morir a los siete años no eran significativamente distintas entre una cohorte de diabéticos sin enfermedad cardiovascular (riesgo absoluto [RA]: 20,2%) y los sujetos no diabéticos que habían padecido un infarto (RA: 18,8%) (HR: 1,4; IC: 0,7-2,6). A pesar de errores metodológicos muy evidentes, este artículo fue enormemente publicitado, puesto que suponía «elevar» a todos los diabéticos al rango de prevención cardiovascular secundaria y, por tanto, convertirlos en candidatos a unos objetivos de control más estrictos... con mayor consumo de fármacos. Cuatro años después, Evans repite la filosofía del estudio, pero sin los errores metodológicos, en población escocesa, con unos tamaños de muestra mucho mayores y mayor seguimiento. Los resultados muestran significativamente que los diabéticos sin antecedentes coronarios tienen menos riesgo de morir que el infartado no diabético (HR: 0,44; IC: 0,4-0,6). Como era de suponer, este estudio tuvo una difusión mucho menor.

A partir de ese momento se suceden las críticas, las opiniones de los expertos apoyando una u otra posibilidad. Y empiezan a surgir estudios de ámbito local que con metodologías muy similares pretenden responder a la pregunta. En el año 2009 aparece un metaanálisis de estos estudios y se comprueba que el riesgo del diabético es menor que el del infartado (HR: 0,56; IC: 0,5-0,6).

Pero esta disparidad de datos entre los distintos estudios puede deberse en parte a diferencias locales. En España ningún estudio había analizado este problema hasta que recientemente ha aparecido en *Diabetes Care* un artículo que compara el seguimiento durante 10 años de dos cohortes: los diabéticos sin enfermedad cardiovascular del GEDAPS (n = 2.260) y los infartados no diabéticos del REGICOR (Registre Gironí del Cor) (n = 2.150). En todos los casos, el RCV de los diabéticos es significativamente menor que el de los que presentaban antecedentes coronarios. En los varones, las HR para enfermedad coronaria y mortalidad cardiovascular fueron 0,54 y 0,28, respectivamente. En las mujeres

aún fue más evidente, con HR de 0,26 y 0,16, respectivamente. Este estudio también observó que el RCV de los diabéticos se incrementaba significativamente a partir de los ocho años de evolución de la enfermedad, con los valores de la HbA1c $\geq 7\%$ y con el uso de insulina.

Aunque en la práctica clínica siempre deberemos individualizar, este estudio nos sugiere que probablemente la mayoría de los diabéticos que atendemos en nuestras consultas tienen un riesgo cardiovascular inferior al de los pacientes no diabéticos que ya han tenido un

infarto... con todas las connotaciones y salvedades que eso pueda suponer.

Texto de Josep Franch Nadal, investigador del estudio.

- Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al.; on behalf of the REGICOR and GEDAPS Investigators. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetes compared to nondiabetic first acute myocardial infarction patients. A population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care* 2010;33:2004-9.