

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

El PREDIMED demuestra que es posible revertir el síndrome metabólico con la dieta mediterránea

Sobre el estudio PREDIMED (PREVención con DIeta MEDiterránea) hemos hablado ya varias veces en relación con la dieta mediterránea (MedDiet) suplementada con grasas vegetales en prevención de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Sin embargo, esta intervención también ha dado sus frutos en la prevención de eventos cardiovasculares, en los factores de riesgo cardiovascular, en la prevención de los ictus e, incluso, en la esfera cognitiva.

Sucintamente, el estudio inicial se basó en suplementar a un grupo de individuos de alto riesgo cardiovascular con una MedDiet con aceite de oliva virgen o una MedDiet con frutos secos y compararla con una dieta baja en grasas (dieta control), todo ello sin restricción calórica y sin generar cambios en el peso o en la actividad física. Esta situación, como vimos, era capaz de prevenir la aparición de nuevos casos de DM2. Se trató, por tanto de un estudio aleatorizado y multicéntrico en individuos de entre 55 y 80 años de edad sin DM2 pero con alto riesgo cardiovascular tras un seguimiento medio de cuatro años.

A los integrantes del grupo de la MedDiet con aceite de oliva se les suministró un litro por semana, y a los de los frutos secos, 30 g por día. Al grupo de la dieta pobre en grasas se le dio recomendaciones para reducir este tipo de grasas. En el análisis entre los años 2003 y 2010 tras un seguimiento de 4,1 años sobre 3541 pacientes, de los que 273 comenzaron con DM2, se observó que las *hazard ratio* (HR) de DM2 incidente frente al grupo control eran de 0,69 en la MedDiet con aceite de oliva y de 0,81 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,61-1,08) en la MedDiet y frutos secos. Si ambas MedDiet se fusionaban, la HR de reducción de riesgo era 0,70 (IC del 95 %: 0,54-0,92), o sea, una reducción de un 30 %.

En este análisis que comentamos, sin embargo, se estudia si una MedDiet sin restricción calórica tendría alguna repercusión sobre la incidencia y la reversión del síndrome

metabólico (SM). En esta entrega se analizan los datos de 5801 individuos con las características antes señaladas, mediante un análisis de regresión de Cox calculando las HR de la incidencia de SM y de reversión de este. Se clasificaron como SM si cumplían al menos tres criterios: hiperglucemia, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad bajo o una circunferencia de cintura que cumpliera los criterios de SM. En una entrega anterior, se analizaron los datos de 1224 participantes durante un año y se encontró que la adherencia a la MedDiet suplementada con frutos secos revertía el SM con más frecuencia que una dieta baja en grasas (control).

A los 4,8 años de seguimiento se produjeron 960 SM (50 %) entre los 1919 individuos que no presentaban esta condición al inicio del estudio. El riesgo de desarrollar un SM no difirió entre los participantes asignados a los diversos grupos de dieta, fueran MedDiet con grasas vegetales o no, de tal modo que la HR de la dieta pobre en grasas frente a MedDiet con aceite de oliva fue 1,10 (IC del 95 %: 0,94-1,30; $p = 0,231$), y frente a MedDiet con frutos secos, HR: 1,08 (IC del 95 %: 0,92-1,27; $p = 0,3$). Todo ello sin variar el peso corporal y la actividad física en los tres grupos.

Sin embargo, la reversión a la situación previa del SM ocurrió en 958 (28,2 %) de los 3392 participantes que tenían SM al inicio del estudio. En este caso, en comparación con el grupo control, en la MedDiet con aceite de oliva (HR: 1,35 [IC del 95 %: 1,15-1,58; $p < 0,001$]) y en la MedDiet con frutos secos (HR: 1,28 [IC del 95 %: 1,08-1,51; $p < 0,001$]) tuvieron más posibilidades de revertir su SM.

A su vez señalan que si bien el grupo de MedDiet con aceite de oliva tuvo una disminución significativa tanto de la obesidad central como de la glucosa basal ($p = 0,02$), el grupo de MedDiet con frutos secos, en cambio, solo mostró una disminución de la obesidad central.

Concluyen que tanto la MedDiet suplementada con aceite de oliva como la MedDiet con frutos secos no se asocian con un incremento de la incidencia de SM, y sí, en cambio, tienen mayores probabilidades de revertir este a la situación basal. Esto significa que, al contrario de lo que parece, la MedDiet suplementada con grasas vegetales es útil para reducir la obesidad central y la hiperglucemia en individuos de alto riesgo cardiovascular. Lo importante de esta entrega es que uno de los pilares del SM se tambalea, al producirse la reversión del SM sin modificar el peso ni la actividad física, solo con la dieta,

y en este caso no baja en grasas, sino suplementada con grasas vegetales.

- Babio N, Toledo E, Estruch R, Ros E, Martínez-González MA, Castañer O, et al. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ* 2014;186(17):E649-57.
- Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;160:1-10.

La metformina o las sulfonilureas y la mortalidad por cualquier causa

Es bien conocido que la metformina (MET) es el antidiabético oral más recomendado de primera intención en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Así lo cree la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) en sus distintas guías de práctica clínica, de tal modo que mientras que la MET se incrementó del 30 al 57 % entre los años 1996 y 2005 en el Reino Unido, las sulfonilureas (SU) descendieron del 45 al 33 %. En EE. UU., por su parte, las SU descendieron del 61 % en 1997 al 22 % en 2012, al tiempo que la MET crecía del 23 al 53 %.

Las SU tienen el riesgo de aumentar el peso y producir hipoglucemias. Ambas cosas *a priori* tendrían un impacto negativo en el riesgo cardiovascular. A su vez, estos efectos se explican por su acción de inhibir los canales de adenosina trifosfato del K⁺ de las células del músculo cardíaco, un mecanismo protector del preacondicionamiento isquémico de este. La MET, por su parte, se ha asociado a efectos beneficiosos cardíacos no explicados por sus propiedades hipoglucemiantes, al tiempo que, como hemos comentado en otras ocasiones, tiene propiedades anticancerígenas, que *a priori* tendrían que influir en la mortalidad. Los estudios hasta ahora publicados muestran que, cuando se comparan la MET y las SU, estas últimas presentan un riesgo más elevado de aumentar los eventos cardiovasculares y la mortalidad; sin embargo, no distinguen si se debe a los efectos adversos de las SU o a los beneficiosos de la MET, o a ambos a la vez. El objetivo es, por tanto, determinar cuál es el riesgo de mortalidad por cualquier causa asociado a la utilización de SU en monoterapia o a la de MET en monoterapia frente a controles sin DM2.

La fuente de datos utilizada fue la del Clinical Practice Research Datalink (CPRD), una base de datos de Atención Primaria del Reino Unido que incluye datos demográficos, síntomas, diagnósticos, prescripciones, inmunizaciones, etc., de 13 millones

de pacientes hasta julio del año 2013. Los pacientes seleccionados fueron aquellos con DM2 que tomaban o SU o MET desde el año 2000, o un mínimo de 180 días hasta el fallecimiento. Todos ellos se emparejaron con pacientes sin DM2 con unos mismos criterios. El objetivo principal fue la mortalidad por cualquier causa. Se identificó a 78 241 personas en tratamiento con MET, a 12 222 con SU y a 90 463 pares de control sin DM2. En este período hubo 7498 muertes, lo que representó una tasa de mortalidad de 14,4 y 15,2 entre la MET y su control y de 50,9 frente a 28,7 por 1000 personas y año entre SU y sus controles.

En cuanto a la ratio sobre el tiempo de supervivencia (STR), esta fue un 15 % más baja en los pacientes con DM2 que tomaban MET frente a los individuos sin DM2 (STR: 0,85; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,81-0,90) y un 38 % más baja (STR: 0,62; IC del 95 %: 0,58-0,66) que en los pacientes con DM2 que tomaban SU.

Concluyen que los pacientes con DM2 que iniciaron el tratamiento con MET tuvieron menos supervivencia que los controles sin DM2. A su vez, la utilización de SU redujo la supervivencia claramente frente a sus controles y a aquellos que utilizaban MET.

En resumen, nada nuevo, pero sí una prueba más de la superioridad de la MET como primera opción en el tratamiento de los pacientes con DM2.

- Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL, Halcox JP, Scherthaner G, et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(11):1165-73. doi: 10.1111/dom.12354. [Epub 2014 Jul 31.]

Los comportamientos saludables explicarían las variaciones en amputaciones en pacientes con diabetes de Estados Unidos

Sobre el pie diabético, las úlceras diabéticas (UD) y las amputaciones de extremidades inferiores (APEI) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ya hemos hablado en diversas ocasiones. Las UD son una complicación frecuente (el 25 % de los pacientes) al tiempo que el riesgo de APEI es 10 veces superior en los pacientes con diabetes mellitus (DM) que en aquellos sin DM. El 90 % de los que llegan a la APEI han tenido previamente una UD, de ahí su importancia en el manejo.

Hemos visto en posts anteriores que existe una gran variación en las tasas de APEI entre países y dentro de un mismo país, que muchas veces se relaciona con el tratamiento de las APEI en general, pues las variaciones en úlceras por DM2 y no DM2 van a la par (Holman et al.).

Existe el doble de variación en las tasas de APEI entre el Reino Unido y EE. UU., y dentro de EE. UU. hasta cuatro veces más (Margolis et al.), agrupándose según zonas específicas. Esta agrupación se mantuvo incluso teniendo en cuenta diferentes factores confusores. En el Reino Unido (Holman et al.), como vimos, las variaciones son similares tanto en diabéticos como en no diabéticos, lo que indica diferencias poblacionales o de asistencia sanitaria que afectan a toda la población.

Las razones de la agrupación de APEI no son bien conocidas, pero se apunta a variaciones en los comportamientos sanitarios de las poblaciones para explicar estas agrupaciones de APEI. En este aspecto, el Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS), creado en el año 1984 por los Centers for Disease Control (CDC), proporcionaría datos para su estudio, pues recaba información sobre los riesgos en el comportamiento de las personas en relación con la enfermedad. Se trata de una encuesta telefónica que se aplica en 50 estados. El objetivo era averiguar si los comportamientos de las personas en relación con el tratamiento

de las UD podían explicar la variabilidad y prevalencia de APEI en EE. UU. utilizando modelos de regresión múltiple.

Según esto, la media y mediana de incidencia de APEI fue de 4,5 por 1000 personas con DM, con una variación según regiones del 2,4 al 7,9 por 1000 personas, encontrándose una asociación estadística inversa entre las APEI y la participación en el cribado de cáncer colorrectal ($p < 0,0001$) o en la participación en clases de manejo de la DM ($p = 0,018$). Sin embargo, otros factores, como la evaluación diaria de los pies, no se asociaron estadísticamente con la reducción en las tasas de las APEI. Señalan que estos hallazgos se agruparon geográficamente y se asociaron con incrementos en las tasas de APEI.

Concluyen que existen variaciones conocidas en las tasas de APEI según lugares en EE. UU. que tienden a agruparse geográficamente. Estas variaciones podrían explicarse por los distintos comportamientos saludables de sus poblaciones (acceso a la educación diabetológica o la participación en programas de cribado poblacional), un dato más con el que reforzar la actuación comunitaria en la prevención de las APEI.

- Siersma V, Thorsen H, Holstein PE, Kars M, Apelqvist J, Jude EB, et al. Health-related quality of life predicts major amputation and death, but not healing, in people with diabetes presenting with foot ulcers: the Eurodiale Study. *Diabetes Care* 2014;37(3):694-700. doi: 10.2337/dc13-1212. [Epub 2013 Oct 29.]
- Margolis DJ, Hoffstad O, Weibe DJ. Lower-extremity amputation risk is associated with variation in behavioral risk factor surveillance system responses. *Diabetes Care* 2014;37(8):2296-301. [Epub 2014 May 30.]
- Holman N, Young RJ, Jeffcoate WJ. Variation in the recorded incidence of amputation of the lower limb in England. *Diabetologia* 2012 Mar 8. [Epub ahead of print]

La combinación de insulina basal y agonistas de los receptores incretínicos

No hace mucho comentamos que existe un incremento ponderal cuando se inicia el tratamiento insulínico en un individuo con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), un incremento ponderal nada desdeñable que puede llegar a los 5 kg, según los países. En este sentido, de un tiempo a esta parte se oye hablar de la utilización de análogos de los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) junto con la insulina basal (INSB) con el objetivo de que, al tiempo que se dis-

minuyen las necesidades de unidades de insulina (reduciendo el riesgo de hipoglucemia), se invierta o se atenúe esta tendencia ponderal. Por regla general, los GLP-1 son fármacos utilizados en el segundo o tercer escalón terapéutico en pacientes con DM2 obesos (estadio 2, o más), dada su característica de reducir el peso corporal. Sin embargo, son inyectables y caros, y están sometidos a un informe médico que justifique su prescripción en algunas administraciones sanitarias públicas de nuestro país.

Mientras que la INSB controla la glucemia basal, los análogos del GLP-1 reducirían la glucemia posprandial, al inhibir el vaciado gástrico, estimular la secreción insulínica dependiente de la ingesta y suprimir la hiperglucagonemia, lo que los haría, al menos teóricamente, complementarios.

El estudio que comentamos intenta evaluar este efecto en el manejo de control metabólico del paciente con DM2, en forma de revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados; o sea, el efecto de la combinación de ambos fármacos en los objetivos de buen control metabólico, hipoglucemia y control ponderal.

Se hizo una búsqueda según los criterios de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) entre junio de 1950 hasta julio de 2014 en las bases de datos de Embase, PubMed, Cochrane, Web of Knowledge, FDA.gov y ClinicalTrials.gov con palabras clave (términos Medical Subject Headings), considerando los ensayos clínicos aleatorizados que incluyeran ambas familias de moléculas y tuvieran una duración de al menos ocho semanas entre la intervención y los cambios en la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Los objetivos evaluados fueron los cambios en la HbA_{1c}, la proporción de individuos que alcanzaron el nivel de HbA_{1c} igual o inferior al 7,0 % y el número de individuos con algún episodio de hipoglucemia o cambios en el peso entre el inicio y el final de la intervención.

La importancia de este metaanálisis, a su vez, es que no hubo intromisión en el diseño ni financiación comercial externa, aunque solo dos de los estudios evaluados no tuvieron financiación de la industria.

Se identificaron 2905 estudios, de los que solo 15 (4348 individuos) se incluyeron en el análisis. Nueve de es-

tos se habían publicado este último año. Su duración media fue de 24,8 semanas (12-36 semanas), y de la enfermedad, 12,2 años (7,9-17,1 años). La HbA_{1c} media al inicio fue del 8,13 % (7,4-8,8 %) y el índice de masa corporal medio de 32,9 kg/m² (25,2-39,6 kg).

En comparación con otros tratamientos antidiabéticos, la combinación de INSB + GLP-1 disminuyó la HbA_{1c} en un -0,44 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,60-0,29), y mejoró la probabilidad de alcanzar el objetivo de HbA_{1c} del 7 % o menor, con un riesgo relativo (RR) = 1,92 (IC del 95 %: 1,43-2,56), no incrementando el riesgo de hipoglucemia (RR: 0,99 [IC del 95 %: 0,76-1,29]) y generando una reducción ponderal de -3,2 kg (IC del 95 %: -4,90 a -1,54).

Si se comparaba con regímenes basal-bolo, el tratamiento con INSB + GLP-1 alcanzó una reducción media de la HbA_{1c} del -0,1 % (-0,17 a -0,02), lo que es muy interesante dado que esto supuso un menor riesgo de hipoglucemia (RR: 0,67 [0,56 a 0,80]) y mayor pérdida ponderal: -5,66 kg (-9,8 a -1,51).

En conclusión, a riesgo de nuevas evidencias, la combinación INSB + GLP-1 sería una buena opción en pacientes con sobrepeso/obesidad en tratamiento con insulina o en combinación de antidiabéticos orales cuando estos no consiguen alcanzar el objetivo glucémico. Habrá que evaluar la relación coste-efectividad de dicho cambio para poder hacer una recomendación precisa.

- Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014. pii: S0140-6736(14)61335-0. [Epub ahead of print.]

Las sulfonilureas incrementan el riesgo de enfermedad coronaria en mujeres con diabetes mellitus tipo 2

Los eventos cardiovasculares (CV) son corrientes en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), de tal modo que la literatura nos dice que el 50-80 % de estos pacientes muere por esta causa, mientras que en los sujetos sin DM2 el porcentaje se situaría alrededor del 30 %. Por eso a los antidiabéticos orales se les exige que, cuanto menos, no agraven esta condición (como ocurrió con la rosiglitazona), y si está en su mano la prevengan (al modo de la metformina [MET]). Del riesgo CV de las sulfonilureas (SU) ya hemos hablado en otras ocasiones por metaanálisis al efecto. De este riesgo se advierte en el etiquetado de estas sustancias en ciertos países.

La carencia de beneficios CV, por decirlo de otra manera, de las SU ya se observó en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Incluso la asociación de estas con MET no solo no contrarresta estos riesgos, sino que además los incrementa. Los estudios que muestran esta asociación son por lo común observacionales, sobre datos administrativos, con corto espacio de tiempo, y acusan múltiples factores confusores; de ahí que el objetivo de este estudio sea analizar prospectivamente la asociación entre la utilización de SU y la incidencia de enfermedad CV en pacientes con DM2 sin historia de enfermedad CV al inicio de la cohorte del Nurses' Health Study (NHS).

La cohorte del NHS se creó en el año 1976 con 121 700 enfermeras (mujeres) de entre 30 y 55 años que residían en 11 estados de EE. UU., que completaron un cuestionario médico y sobre estilos de vida. Estos cuestionarios se han enviado cada dos años para determinar los factores de riesgo CV, de DM2, etc.

Entre los años 2000 y 2005, 5536 enfermeras con DM2 respondieron a un cuestionario suplementario sobre las complicaciones de la enfermedad, excluyendo a las que presentaban enfermedad CV (634). Las 4902 restantes sirvieron para monitorizar los casos incidentes de enfermedad CV hasta el año 2010.

En los 11 años de seguimiento se identificaron 339 casos incidentes de enfermedad CV, entre los que 191 fueron enfermedad coronaria y 148 casos accidente cerebrovascular. Según el tiempo de utilización de las SU, el riesgo enfermedad coronaria aumentó (riesgo relativo [RR]: 1,2 [intervalo de confianza del 95 %: 0,85-1,81]), durante 1-5 años; RR: 1,51 [0,94-2,42], entre 6-10 años; RR: 2,15 [1,31-3,54], en más de 10 años; *p* por tendencia de 0,002). Si se comparaba con pacientes que utilizaban a su vez MET y SU, el RR de enfermedad

coronaria se incrementaba hasta un RR = 3,27 (1,31-8,17). Lo que no se encontró fue una asociación significativa entre la utilización de SU y el riesgo de accidente cerebrovascular.

Concluyen que a lo largo del tiempo las SU se asocian significativamente con mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria entre mujeres que tenían DM2, algo que se sospechaba, pero que no se había demostrado.

- Li Y, Hu Y, Ley SH, Rajpathak S, Hu FB. Sulfonylurea use and incident cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes: prospective cohort study among women. *Diabetes Care* 2014;37(11):3106-13. [Epub 2014 Aug 22.]
- 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. doi: 10.1111/dme.12232.
- 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. [Epub 2013 May 13.]

Factores relacionados con el aumento ponderal en el tratamiento insulínico

El tratamiento con insulina (INS) ha demostrado prevenir las complicaciones microvasculares y, en menor medida, las macrovasculares del paciente diabético. Su utilización es necesaria cuando el tratamiento oral no es suficiente en el paciente con diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, su empleo no está exento de efectos secundarios. El más grave es la hipoglucemia, y el más corriente es el aumento del peso corporal. Este último efecto retarda en ciertos casos la insulino terapia en pacientes obesos o con sobrepeso. Sobre este aspecto existen estudios en los que la ganancia ponderal al año es menor en aquellos pacientes tratados con INS basal que en aquellos con dos inyecciones de INS prandial, aunque este efecto se equilibra con el tiempo.

El estudio Cardiovascular Risk Evaluation in people with type 2 Diabetes on Insulin Therapy (CREDIT) es un estudio longitudinal de no intervención a cuatro años en la práctica habitual de la consulta que evalúa las relaciones entre el control glucémico y los eventos cardiovasculares en pacientes que recientemente iniciaron el tratamiento con INS. El presente documento analiza los factores relacionados con la ganancia ponderal al año del tratamiento con INS. Se incluyó (de 314 centros de 12 países) a adultos con diabetes mellitus tipo 2 de más de 40 años que empezaron el tratamiento con INS en el año y que tenían una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) realizada dentro de los tres meses ante-

riores. Los factores predictivos se estudiaron antes de empezar con INS y tras un año del inicio. Se estudió a 2179 personas que tuvieron una ganancia ponderal media de 1,78 kg (mediana: 2 kg), entre las que el 24 % tuvo una ganancia igual o superior a 5 kg. Los participantes de los países con mayor ganancia ponderal fueron los de Portugal (4,26 kg de media, entre los que el 40 % tuvo una ganancia de al menos 5,0 kg) y después los de Alemania. Al año se observó que el peso se incrementó más cuanto más alta era la HbA_{1c}, más alta la dosis de INS basal y más bajo el índice de masa corporal. En cuanto a la dosis de INS, tras ajustarla por otros factores, se observó que al año 0,6 UI/kg frente a 0,4 UI/kg (un 50 % de incremento) significaba un aumento de 0,5 kg de peso.

Concluyen que el nivel de HbA_{1c} y las dosis de INS estarían independientemente asociados con la mayor ganancia ponderal. A su vez, tener un índice de masa corporal de inicio bajo sería un factor añadido. Sin embargo, el régimen de INS no significó un factor predictivo estadístico en el incremento ponderal.

- Balkau B, Home PD, Vincent M, Marre M, Freemantle N. Factors associated with weight gain in people with type 2 diabetes starting on insulin. *Diabetes Care* 2014;37(8):2108-13. [Epub 2014 May 13.]