

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

Mateu Seguí Díaz

Médico de Familia. UBS Es Castell, Menorca

El estudio 4T a los tres años. Se consolida la insulina basal en el tratamiento combinado en el diabético tipo 2

La reciente publicación de los resultados del estudio 4T nos confirma lo que ya suponíamos: que es mejor añadir insulina basal a los antidiabéticos orales tras el fracaso secundario de éstos que aplicar otras formas de insulino terapia. Si bien es cierto que los tres regímenes de insulino terapia (basal [detemir], prandial [aspart] o mezcla [Novomix® 30]) mantienen una HbA1c media parecida sin diferencias apreciables, la insulina basal añadida produce menor riesgo de hipoglucemias y de ganancia ponderal.

Dentro de ellas, la terapia prandial (aspart en tres dosis) tuvo mayores hipoglucemias y ganancia de peso (y perímetro abdominal) que el resto de las alternativas.

En el seguimiento se confirman las recomendaciones (American Diabetes Association

[ADA]/European Association for the Study of Diabetes [EASD]) de introducir insulina prandial tipo basal/plus, basal/bolo.

No sabemos qué hubiera ocurrido de utilizar glargina en vez de detemir, aunque suponemos que no se hubieran modificado los resultados.

- Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357:1716-30.
- Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al.; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.

La metformina y la repaglinida consolidan sus posiciones en su asociación con la insulina

Es conocido que la metformina está considerada la primera opción en el tratamiento de la diabetes 2, tal como indican los diferentes consensos y guías, a la vez que es conocido su beneficio en combinación con otros fármacos hipoglucemiantes, dado su buen comportamiento en el control de la glucemia, de otros factores de riesgo cardiovascular, así como su escasa interacción con éstos y su utilización conjuntamente con insulina.

Si bien es cierto que su utilidad ha sido avallada repetidamente en enfermos obesos, desde el estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS), lo ha sido escasamente en individuos delgados. El estudio que sacamos a colación tiene el mérito de demostrar que la metformina es igual de válida en individuos delgados con escasa resistencia a la insulina.

Se comparó en un ensayo clínico a doble ciego los efectos de la metformina (2.000 mg) con la repaglinida (6 mg) en sujetos con diabetes mellitus (DM) tipo 2 de al menos 10 años de evolución, con normopeso (índice de masa corporal < 27) y HbA1c > 6,5, a los que se les había prescrito insulina. El comportamiento de ambos grupos a los 12 meses no difirió en control metabólico (8,15 frente a 6,71 en metformina junto con insulina, en comparación con 8,07 frente a 6,90 en la repaglinida junto con insulina), manteniendo parecidas dosis de insulina y parecido riesgo de hipoglucemias (mayor en la repaglinida). Con todo, el grupo de la metformina se distinguió por su mayor aumento de peso.

El trabajo es importante por el tipo de diabéticos (no obesos) enrolados, el tiempo estudiado (un año) y por consolidar que una

práctica utilizada, aunque no avalada ampliamente (repaglinida junto con insulina), es segura, al tiempo que la metformina es útil en no obesos en tratamiento con insulina.

En el editorial que acompaña el estudio nos vuelven a señalar que la metformina, además de su efecto sobre la resistencia a la insulina hepática y sobre el peso, que condicionarían resultados glicémicos y cardiovasculares en los DM2 obesos, tendría otros efectos, que en individuos con normopeso mejorarían la glucemia y que

podrían estar relacionados con el sistema incretina (GLP-1 [*glucagon like peptide-1*]), que actuaría sobre las células beta (insulina) y alfa pancreáticas (glucagón), extremo éste que precisa ser confirmado.

- Lund SS, Tarnow L, Frandsen M, Nielsen BB, Hansen BV, Pedersen O, et al. Combining insulin with metformin or an insulin secretagogue in non-obese patients with type 2 diabetes: 12 month, randomised, double blind trial. *BMJ* 2009;339:b4324.

El ACCORD, las hipoglucemias y sus *post hoc*

El Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) es un estudio que, junto con otros dos publicados (ADVANCE [Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and diamicroN MR], VADT [Veterans Affairs with Diabetes type Two]) el año pasado, ha supuesto un antes y un después en el control del diabético tipo 2 de alto riesgo cardiovascular.

Se estudió a una población de 10.194 personas con control metabólico alterado (HbA1c 7,5-11%) de alto riesgo cardiovascular, que fueron aleatorizadas en dos ramas, una de tratamiento intensivo (HbA1c < 6%) y otra de tratamiento convencional (HbA1c 7-7,9%). Como es de todos conocido, el estudio tuvo que pararse en febrero de 2008 por aumentar la mortalidad en la rama de tratamiento intensivo (1,4 muertes por 100, frente a 1,14 personas y año; *hazard ratio* [HR]: 1,22, -1,1-1,46, índice de confianza [IC] al 95%). Si bien se intentó relacionar este exceso de muertes con las hipoglucemias de la rama de tratamiento estricto, no pudo demostrarse con fiabilidad absoluta, de ahí que estas dos comunicaciones retrospectivas intenten arrojar algo de luz en este asunto.

Como se esperaba, hubo más hipoglucemias graves en la rama de tratamiento estricto (3,4%) que en la de tratamiento estándar (1,3%). Sin embargo, la cantidad de muertes atribuidas a las hipoglucemias graves en el tratamiento intensivo era del 3,4% (0,9-12,3, IC 95%), frente al 5,4% (2,6-12,3, IC 95%) del tratamiento convencional, lo que iba en contra del hecho de que ésta fuera la causa de que hubiera mayor número de muertes en la rama intensiva del estudio. De modo que

se concluye que el mayor riesgo de muerte en el brazo intensivo no puede ser atribuido a la mayor tasa de hipoglucemias graves en estos pacientes.

Como hechos curiosos, se observó que los pacientes cuyo control metabólico (HbA1c) no responde con precocidad tienen mayor riesgo de hipoglucemias, al contrario de lo que pudiera pensarse, y que el peor control (mayor HbA1c) estaba relacionado con mayor riesgo de hipoglucemias, al tiempo que la velocidad de descenso de ésta en los meses previos no estaba relacionada con el riesgo de hipoglucemias o, lo que es lo mismo, que la falta de respuesta en el descenso de la HbA1c estaría relacionada con las hipoglucemias. Sorprendentemente, la mortalidad fue menor en aquellos que ya habían tenido un episodio de hipoglucemia previo en el brazo intensivo (tal vez porque se reajustaron los objetivos tras ellas). Y, por último, apuntan que las hipoglucemias graves están relacionadas con el mayor riesgo de muerte, independientemente del brazo estudiado.

- Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b4909.
- Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ES, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, et al.; for the ACCORD Investigators. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b5444.

La «U» de la HbA1c en la supervivencia del diabético tipo 2

Puede que dar vueltas a los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT les haya llevado a estos investigadores a estudiar cómo se relacionan los niveles de HbA1c en la población con la supervivencia de diabéticos tipo 2 ya mayores (> de 50 años).

Por un lado, se sabe que el mal control está relacionado con mayores eventos cardiovasculares y, por otro, que un control óptimo o un control estricto pueden aumentar el riesgo de hipoglucemias, según el tipo de medicación que esté ingiriendo el diabético.

Por ello, hicieron una búsqueda retrospectiva (con todas las limitaciones que ello supone: falta de aleatorización, pérdida de datos, falta de estandarización y variabilidad de la HbA1c, etc.) sobre una base de datos médica de la General Practice Research Database de Reino Unido desde noviembre de 1986 hasta el mismo mes veinte años más tarde (2008), identificando dos grupos de pacientes (cohortes): uno con 27.965 pacientes que utilizaban fármacos orales; y otro, con 20.005, a los que, fruto de su evolución, se les había añadido insulina. Lógicamente, de la evolución del diabé-

tico en estos 20 años hubo quienes pasaron de un grupo al otro.

Se encontró que aquellos pacientes con valores de HbA1c con una media de 6,4%, o de 10,5% en ambos grupos de pacientes, se asociaban a mayor riesgo de muerte. Es decir, la mortalidad aumentaba en los valores extremos y era independiente del tipo de tratamiento prescrito. Al final, el valor de HbA1c de 7,5% se relacionaba con la menor mortalidad. Como decía Aristóteles, «la virtud se encuentra en el término medio».

Los resultados son fácilmente mostrados en una hermosa y gráfica «U», donde valores altos y valores bajos de esta variable se relacionan con mayor mortalidad, ya sea total o cardíaca.

No cabe duda de que estos datos, con todas sus limitaciones, son un espaldarazo a las conclusiones del estudio ACCORD.

- Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375(9713):481-9.

Estatinas y riesgo de diabetes: pocos inconvenientes para tanto beneficio

A veces la ciencia se repite y se intentan buscar cinco pies al gato, por si buscando y buscando se puede llegar a encontrar una diferencia que haga dudar de la efectividad de la molécula cien veces comprobada. Un poco de esto hay detrás del trabajo que nos presentan Sattar et al. en *The Lancet*, un metaanálisis realizado tras una búsqueda exhaustiva en Medline, Embase y Cochrane sobre todos los ensayos clínicos entre 1994 y 2009 relacionados con la utilización de estatinas (2.841) y su relación con la posibilidad de generar DM. Como criterios de exclusión se desecharon entre otras condiciones aquellos estudios con menos de 1.000 pacientes. Al integrarse cinco tipos de estatinas, tuvieron que aplicarse técnicas estadísticas que minimizaran la heterogeneidad, habida cuenta de que las tasas por los diabéticos en cada estudio variaron considerablemente, existiendo estudios importantes, como el Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) y el The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER), en los que ya se sabía que existía una relación en-

tre la utilización de estatinas y la incidencia de diabetes y otros, como el West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS), en los que las estatinas eran preventivas de tal condición.

A partir de los 13 ensayos y las 91.140 personas, se identificaron a 4.278 personas como diabéticas en los cuatro años del metaanálisis (2.226 que utilizaban estatinas y 2.052 sin ellas), de modo que hubo un exceso de 174 casos incidentes de DM2 en el grupo que utilizaba estatinas, que significó un 9% de incremento del riesgo de padecer DM2 (*odds ratio* [OR]: 1,09; IC 95%: 1,02-1,17); si bien es cierto que existía mayor incidencia en aquellos pacientes de mayor edad. Se concluye que por cada 255 pacientes tratados con estatinas (IC 95%: 150-852) en los cuatro años existía la posibilidad de que uno debutara como diabético (o sea, un paciente de cada 1.000 tratados al año).

¿Es todo esto un gran inconveniente en el tratamiento del riesgo cardiovascular?, se preguntará más de uno. La verdad es que puede interpretarse

como una pequeña mancha en un mar de beneficios en la esfera cardiovascular; y una pequeña mancha, por otra parte, conocida y controvertida, dadas las diferencias entre estudios, que en mi opinión no hacen sombra a los números necesarios para tratar que tanto en prevención primaria como secundaria tienen las estatinas en la prevención de eventos cardiovasculares. En éste se estima, según datos del Cholesterol Treatment Trialists Collaborators, que se evitarían 5,4 muertes por infarto agudo de miocardio (IAM), el mismo número de accidentes vasculocerebrales (AVC) y de revascularizaciones miocárdicas en el mismo período de tiempo estudiado, quedando un beneficio neto de 1 a 9, dicen, a favor de los eventos cardio y cerebrovasculares prevenidos frente al riesgo de DM2.

Que esta relación se encuentre fundamentalmente en pacientes mayores es un punto a favor de las estatinas por dos razones: porque la prevalencia de la diabetes en estas edades es ya de por sí elevada (> 20%) y porque el debut de esta patología a estas edades influye poco en la patología macrovascular del diabético y modifica poco por ende la esperanza de vida de éstos.

- Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
- Cannon CP. Balancing the benefits of statins versus a new risk-diabetes. *Lancet* 2010;375:700-1.

Nuevas pruebas que consolidan la HbA1c en el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2

¿Qué es más fiable en la determinación del pronóstico cardiovascular del diabético: la glucosa basal (GB) o la HbA1c? Ésta es poco o menos la pregunta que se hacen Selvin et al. en este estudio. La relación de la HbA1c con las complicaciones microvasculares está ampliamente documentada desde el The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) y el UKPDS en los diabéticos tanto tipo 1 como tipo 2. El umbral admitido en la glucemia basal y la HbA1c definitorio de diabetes se basa justamente en este hecho. Sin embargo, la relación en fases prediabéticas de estas variables glucémicas con otras complicaciones, como son las cardiovasculares, no está tan investigada y el grado de importancia de una prueba frente a otra en este aspecto es en buena medida desconocido.

Para ello los investigadores calcularon los valores pronósticos de la HbA1c y de la GB en relación con el riesgo de padecer DM2 o enfermedad cardiovascular (ECV), AVC o muerte, en 11.092 personas sin historia de DM2 y sin ECV durante el período de 1990-1992 mediante dos contactos (encuesta personal y pruebas) y enmarcados en el estudio Atherosclerosis Risk in Communities Study, una cohorte prospectiva en cuatro comunidades de Estados Unidos. Dado el gran número de participantes que se encontraban en el rango de 5-5,5% de HbA1c (4.950), se consideró este estrato como el de referencia. A partir de aquí, encontraron una alta correlación entre la HbA1c y la GB ($r = 0,73$)

y que la HbA1c estaba asociada (análisis multivariante con HR, IC 95%) a nuevos diagnósticos de DM2 y a eventos cardiovasculares; de tal modo que valores inferiores al 5,0%, entre 5,0% y 5,5%, entre 5,5% y 6,0%, entre 6,0% y 6,5%, y de 6,5% tenían aparejados el diagnóstico de DM2 en HR 0,52 (0,40 a 0,69), 1,00 (referencia), 1,86 (1,67 a 2,08), 4,48 (3,92 a 5,13) y 16,47 (14,22 a 19,08), respectivamente, que daban incidencias acumuladas de diabetes de 6%, 12%, 21%, 44% y 79%. De la misma forma, en relación con la cardiopatía isquémica las HR fueron 0,96 (0,74 a 1,24), 1,00 (referencia), 1,23 (1,07 a 1,41), 1,78 (1,48 a 2,15) y 1,95 (1,53 a 2,48), respectivamente, y similares a las del ACV. Todos estos valores no mostraron la misma significación cuando se relacionaban con la GB que cuando lo hacían con la HbA1c.

La HbA1c mostró una curva en forma de «J» cuando se relacionaba con mortalidad, una curva que nos recuerda la «U» del estudio de Currie et al., ya comentado. No existía asociación entre la HbA1c y cardiopatía isquémica en valores inferiores a 5%, pero sí mayor riesgo de muerte por otras causas.

En todo ello hay que tener en cuenta el limitado número de determinaciones de glucemias basales y de HbA1c y que el estudio es prospectivo, pero observacional, y que puede haber una limitación en los resultados, al poder introducirse variables de confusión.

Concluyen que estos datos apoyan la utilización de la HbA1c como prueba diagnóstica en la DM2 y que ésta es un buen marcador de riesgo cardiovascular en el no diabético y mejor que la GB.

- Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.

El estudio NAVIGATOR no llega a salvar los muebles

Sabemos que la glucemia posprandial es un factor de riesgo cardiovascular independiente y que al menos un fármaco que ejerce su acción en ella (la acarbosa) ha sido capaz de prevenir a la vez la DM2 y los eventos cardiovasculares (estudio STOP-NIDDM [Study to Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus]). También sabemos que existen indicios (aunque el DREAM [Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone medication] no los confirmó) de que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) pueden prevenir la DM.

El estudio NAVIGATOR (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) ha sido financiado por un laboratorio, pero realizado independientemente, a doble ciego, en tabla de dos por dos en 9.518 (nateglinida) o 9.306 (valsartán) personas con intolerancia a la glucosa (ITG) y con ECV o factores de riesgo cardiovascular, a las que se aleatorizó y administró un secretagogo que actúa sobre la glucemia posprandial (una meglitinida), nateglinida (60 mg o más/8 horas) o un placebo; o, en el otro brazo, un antihipertensivo, ARA II, valsartán (160 mg o más diariamente) o placebo, y todas ellas con los mismos estrictos consejos de estilo de vida. El estudio se siguió durante 5 (DM2) o 6,5 (ECV) años, con controles cada seis meses los primeros tres años, y luego anualmente. Se plantearon como objetivos del estudio la incidencia de diabetes y los problemas cardiovasculares del tipo de muerte cardiovascular, IAM, AVC, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) con hospitalización; y como objetivos secundarios, hospitalización por angina inestable o revascularización arterial. La realidad es que la nateglinida no redujo la incidencia de diabetes frente a placebo, pues hubo 1.674 DM2 en el grupo de la nateglinida (36,0%) frente a 1.580 DM2 del grupo placebo (33,9%) (HR: 1,07; IC 95%: 1,00-1,15; p = 0,05); en cuanto a eventos cardiovasculares, tampoco se mostró mejor: 658 even-

tos en el grupo de la nateglinida (14,2%) frente a 707 en el grupo placebo (15,2%) (HR: 0,93; IC 95%: 0,83-1,03; p = 0,16). La nateglinida presentó mayor hipoglucemia que el placebo.

En relación con el valsartán, hubo una incidencia acumulada de DM2 del 33,1% frente al 36,8% del grupo placebo (HR: 0,86; IC 95%: 0,80-0,92; p < 0,001), pero en cuanto a la prevención de eventos cardiovasculares hubo 672 casos (14,5%) en el grupo del valsartán y 693 (14,8%) en el grupo placebo (HR: 0,96; IC 95%: 0,86-1,07; p = 0,43). El hecho de que en ambos grupos se perdiera peso (hubo más peso en el grupo de la nateglinida y del valsartán) puede dar cuenta de que los consejos sobre el estilo de vida tan estrictos en ambos grupos pueden haber influido de alguna manera en los resultados.

Con todo, la conclusión que se extrae es que la nateglinida en pacientes con ECV o factores de riesgo cardiovascular e ITG no previene la diabetes ni los eventos cardiovasculares en los cinco años que duró el estudio y con ello nos deja la duda de si actuar sobre la glucemia posprandial mejora el riesgo cardiovascular del diabético. El valsartán, por su parte, en las mismas condiciones es capaz de prevenir un 14% la incidencia de diabetes 2, pero no de los eventos cardiovasculares, algo que sorprende enormemente vistos los estudios hasta la fecha y que el doctor Nathan achaca en el editorial que acompaña a estos estudios a la baja adherencia a la molécula (34% al finalizar el estudio en el grupo del valsartán).

- The NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1463-76.
- The NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1477-90.
- Nathan DM. Navigating the choices for diabetes prevention. *N Engl J Med* 2010;362:1533-5.

Otras «ramas» del ACCORD (1). El control estricto de la tensión arterial

Últimamente se han publicado varios artículos de investigación siguiendo el estudio ACCORD. Uno de ellos, al modo del control estricto de la glucemia, estudió si el control intensivo de la hipertensión arterial tenía algún efecto cardiovascular en el diabético mayor, evolucionado (HbA1c > 7,5%) y con eventos cardiovasculares, siguiendo las indicaciones del Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7), organismo que recomienda que se tomen todas las cifras que superen el nivel de prehipertensión (130/80 mmHg) en el diabético. El objetivo del estudio fue mantener una tensión arterial (TA) inferior a 120 mmHg de sistólica.

En el ACCORD se enroló a 10.251 participantes, que fueron aleatorizados en control glucémico convencional o estricto; 5.518 participantes aleatorizados en tabla de dos por dos con simvastatina y fenofibrato, o simvastatina y placebo, y 4.733 aleatorizados sin ciego en tratamiento antihipertensivo intensivo (2.362, tensión arterial sistólica [TAS] < 120 mmHg) frente a convencional (2.371, < 140 mmHg) y controlados cada cuatro meses durante 5,6 años. Tras el primer año, la TAS de la rama intensiva fue de 119,3 mmHg (IC 95%: 118,9-119,7) y de 133,5 mmHg en la convencional (IC 95%: 133,1-133,8). Existió mayor medicación y efectos adversos (hipopotasemia, aumento de la creatinina, menor filtración glomerular), pero menor macroalbuminuria en la intensiva. En

cuanto a los objetivos, hubo 445 eventos cardiovasculares, 1,87% por año en el brazo intensivo y 2,09% en el convencional (HR: 0,88; IC 95%: 0,73-1,06; p = 0,20), sin significación estadística; sin embargo, la mortalidad global fue mayor en el grupo intensivo, 1,28% por año frente a 1,19% en el convencional (HR: 1,07; IC 95%: 0,85-1,35; p = 0,55). En cuanto al AVC, se mostró un 0,32% y un 0,53% en ambos grupos, respectivamente (HR: 0,59; IC 95%: 0,39-0,89; p = 0,01).

Se concluyó que el control intensivo de la TA (TAS < 120 mmHg) en este tipo de pacientes no reduce significativamente los ECV o las tasas de muerte por cualquier causa, pero sí las tasas de ACV.

La crítica que se hace es que se trata del estudio con los umbrales más bajos de TAS, incluso inferiores al UKPDS, al HOT (Hypertension Optimal Treatment) o al ADVANCE, que cinco años sean insuficientes para determinar los beneficios de esta intervención, que se detectaran menos eventos de los esperados en el grupo convencional o que el estudio fuera diseñado sin ciego, lo que puede introducir sesgos.

- ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
- Nilsson PM. ACCORD and risk-factor control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;362:1628-30.

Otras «ramas» del ACCORD (2). Efectos del control lipídico con fenofibrato

Siguiendo el anterior comentario, en el ACCORD se enroló a 10.251 participantes, que fueron aleatorizados en control glucémico convencional o estricto; 5.518 participantes fueron aleatorizados en tabla de dos por dos con simvastatina y fenofibrato, o simvastatina y placebo, y 4.733 aleatorizados sin ciego en tratamiento antihipertensivo intensivo, como ya hemos comentado. El estudio con hipolipemiantes se debe al hecho demostrado de la implicación del control lipídico, y concretamente de las LDL-c, triglicéridos y HDL-colesterol, en el riesgo cardiovascular del diabético. A tal efecto y siguiendo los pasos del estudio Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Trial con fenofibrato, se plantearon la hipótesis de si la combinación de un fibrato (eleva las HDL-c y reduce los triglicéridos) y una estatina (reduce las

LDL-c) podría reducir los eventos cardiovasculares en diabéticos 2 en comparación con aquellos que utilizaban una estatina únicamente. Las características de la muestra fueron las propias del ACCORD y ya comentadas anteriormente, y tenían como común denominador una HbA1c > 7,5% y un alto riesgo cardiovascular. Todos ellos presentaban LDL-c entre 60-180 mg/dl, HDL-c inferior a 55 mg/dl en mujeres y 50 mg/dl en varones y triglicéridos por debajo de 750 mg/dl. Los resultados que determinaron fueron eventos cardiovasculares mayores (IAM, AVC o muerte súbita) y objetivos secundarios como revascularización, ICC con hospitalización, angina inestable, etc.

De los 5.518 pacientes, 2.765 recibieron fenofibrato y simvastatina y 2.753 únicamente sim-

vastatina; fueron seguidos durante 4,7-5 años según objetivos primarios o secundarios. Al finalizar el estudio, se encontraron unas tasas del 2,2% en los objetivos primarios del grupo de fenofibrato frente al 2,4% del grupo placebo (HR: 0,92; IC 95%: 0,79-1,08; p = 0,32). No hubo tampoco diferencias en los objetivos secundarios. Las tasas de defunción por todas las causas fueron del 1,5% en el fenofibrato frente al 1,6% en el placebo (HR: 0,91; IC 95%: 0,75-1,10; p = 0,33).

Se concluye que utilizar fenofibrato con simvastatina (40 mg o menos) frente a simvastatina sola no supone un beneficio cardiovascular en el

diabético evolucionado con alto riesgo cardiovascular. Colateralmente, se observó que en el grupo del fenofibrato no se afectó la función renal y se generó una reducción de la micro y macroalbuminuria. Tampoco se vio un aumento del riesgo de miopatía en la asociación de fenofibrato y simvastatina, pues esta asociación no incrementó los niveles de estatinas en la sangre.

- ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
- Nilsson PM. ACCORD and risk-factor control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;362:1628-30.

Factores asociados a la precocidad del fallo secundario a la metformina

Queda bastante claro que la metformina deber ser la primera medicación que se ha de introducir en el diabético tipo 2 recién diagnosticado, habida cuenta de que por su particular mecanismo fisiopatológico es capaz de preservar a la célula betapancreática.

Esto se ha comprobado en estudios de prevención como The Diabetes Prevention Program y otros, y ha hecho que la ADA/EASD Guideline for the Medical Management of Type 2 Diabetes (siendo la única en este aspecto, hoy por hoy) recomiende su prescripción al inicio, al mismo tiempo que se hacen recomendaciones sobre los estilos de vida. La introducción de otros fármacos, habitualmente sulfonilureas, se hace cuando falla la metformina, entendiéndose por lo general que esto es así cuando la HbA1c se sitúa alrededor del 8%.

Lo que no sabemos, y se estudia en este trabajo, es si existe alguna diferencia en la evolución (fallo secundario a la metformina) si se introduce ésta precozmente en el diagnóstico, como indica la ADA/EASD, o si se hace más tarde, cuando fallan las medidas higiénico-dietéticas al superar la frontera del 7% de HbA1c.

Para ello se estudió una cohorte de 3.388 diabéticos tipo 2 identificados a partir de registros electrónicos del Kaiser Permanente Northwest del noroeste del estado de Oregón y suroeste de Washington, que iniciaron tratamiento con metformina en monoterapia entre 2004 y 2006, y que tenían un registro electrónico anterior de menos de un año anterior al inicio de la prescrip-

ción de la metformina. Se consideró como «fallo secundario» el cambio o adición de otro hipoglucemiante, o mantener una HbA1c permanentemente superior a 7% o en 7,5%.

De los 1.799 que alcanzaron el nivel superior al 7%, 42% (748) experimentaron un fallo secundario a los 2-5 años de seguimiento, con unas tasas del 17% (15,8-18,2%) por año.

Se asoció este hecho a la edad (en los más jóvenes ocurría antes; 57,7 frente a 59,2 años, p < 0,008), duración de la diabetes (cuanto más tiempo, peor; 26,5 frente a 21,4 años, p < 0,001) y tener una HbA1c más alta al inicio (8,2% frente a 7,9%, p < 0,001). De los 748 en fallo secundario, 70% alcanzaron una HbA1c > 7,5% y a un 30% se le añadió un segundo hipoglucemiante a la metformina. Se encontró que el fallo secundario se produjo menos en aquellos pacientes que iniciaron el tratamiento con metformina más pronto.

Comparando los pacientes que iniciaron el tratamiento con metformina dentro de los tres meses del diagnóstico con aquellos que lo hicieron entre el 4-11 mes, hubo un 56% de mayor probabilidad de fallo secundario en éstos (OR: 1,56; IC 95%: 1,12-2,18) y aquellos que lo hicieron a los 36 meses o más tuvieron el doble de probabilidad de fallo secundario (OR: 2,2; IC 95%: 1,68-2,87).

Con todo, señalan que las tasas de fallo secundario anual (17%) son más altas que las comunicadas en el A Diabetes Outcome Progression Trial, que no pasaron del 4%, y que ello se debe

a los distintos puntos de corte en la definición de esta variable; estas conclusiones van en la línea de las recomendaciones de la ADA/EASD y del «efecto memoria» sugerido en el seguimiento del UKPDS.

Se concluye que la terapia con metformina dentro los tres primeros meses del diagnóstico permite una reducción sustancial de la probabilidad de presentar un mal control metabólico precozmente. Con todo, hay que tener en cuenta que se trata de un estudio observacional sobre una cohorte de pacientes determinada por un registro

electrónico, con mediciones en intervalos irregulares de la HbA1c y con los efectos inherentes a la misma base de datos electrónica.

Personalmente considero que es un espaldarazo a todo lo publicado hasta ahora sobre la metformina, sobre la precocidad del tratamiento con ésta y sobre el hecho de fijar unos valores de HbA1c más estrictos, sobre todo al diagnóstico.

- Brown JB, Conner C, Nichols GA. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice. *Diabetes Care* 2010;33:501-6.

¿Cuál es el valor predictivo del monofilamento para detectar la neuropatía incipiente?

La neuropatía periférica del diabético es una polineuropatía sensitivo-motora que tiene una alta prevalencia entre los diabéticos, llegando al 50% en aquéllos sometidos a un test de conducción nerviosa. Se trata de un trastorno difuso debido a la exposición hiperglucémica mantenida y que tiene un amplio período asintomático, de tal modo que su detección precoz es importante de cara a evitar molestias a largo plazo. Por esto, se estudia la manera de utilizar test exploratorios sencillos que permitan este objetivo, pruebas como la del monofilamento o del diapasón que, aun siendo recomendadas ampliamente, son infrautilizadas en la práctica médica.

Sorprende, como se hace eco este artículo, que otras pruebas como la microalbuminuria o el fondo de ojo se utilicen ampliamente para detectar de forma precoz la retinopatía o la nefropatía, mientras que el monofilamento tipo Semmes-Weinstein de 10 g de fuerza, aunque es una prueba de aplicación sencilla, es utilizado escasamente.

El monofilamento tiene un alto nivel de evidencia para detectar neuropatía periférica. Así, en ciertos trabajos muestra una sensibilidad del 78% en una puntuación de 7 sobre 8 aplicaciones, o del 96% junto con una especificidad del 96% cuando éstas son iguales o inferiores a 3/8.

Con todo, queda la duda de si el monofilamento puede ser válido para detectar la neuropatía incipiente, si tiene suficiente valor predictivo en estos casos. A este efecto se estudió durante cuatro años a 175 diabéticos sin neuropatía de

una pequeña cohorte en Toronto (Toronto Diabetic Neuropathy Cohort), entre 1999 y 2001.

El monofilamento se aplicó en el antebrazo o en el esternón previamente, tras lo que con los ojos cerrados se hizo lo propio en el pie (cuatro veces por pie aleatoriamente); la respuesta fue calibrada de 0 a 8 (0: ausente, 8: total percepción del estímulo). La sensibilidad superficial fue evaluada por una lanceta tipo *sterile Neurotip* (Owen Mumford, Oxford, U.K.) de la misma forma y gradación, y la vibración, mediante un diapasón de 128 Hz aplicado en el dorso (base del dedo gordo) y gradación igualmente de 0 a 8.

La definición de neuropatía incipiente se hizo según el consenso de la American Association of Neurology, de la American Academy of Electrodiagnostic Medicine y de la American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation, es decir, la afectación de tres o más parámetros en dos o más nervios con la presencia de un síntoma o signo de neuropatía periférica. Como comparador se utilizó el estudio de conducción nerviosa electrofisiológico en nervio mediano, cubital, peroneal, tibial, etc., según los estándares de la American Association for Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine y la Canadian Society of Clinical Neurophysiology.

Al final, las 175 personas sin neuropatía fueron examinadas en al menos dos ocasiones entre 2,6 y 7,1 años, encontrando a los cuatro años 50 casos de neuropatía (29%). La neuropatía periférica incipiente fue mayor en varones y en diabetes más evolucionadas, pero fue independien-

te de la edad y del tipo de diabetes, del hábito tabáquico o el consumo de alcohol. Pero, aunque existió una tendencia en la incidencia de neuropatía según el nivel de hemoglobina A1, no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Sí que se demostró que había una asociación estadística entre la puntuación determinada por el monofilamento y la incidencia de neuropatía ($p = 0,0012$), con un corte óptimo a partir de puntuaciones de 5 o menos de 8. En este umbral, la sensibilidad fue del 72% y el valor predictivo negativo y positivo del 87% y del 46%, respectivamente. Presentar 3 sobre 8 de puntuación o menor indicó una alta probabilidad de neuropatía diabética, y entre 4 y 5 una incipiente neuropatía. Entre 6 y 8 respuestas correctas fueron sugestivas de ausencia de neuropatía y de bajo riesgo de incidencia de esta

patología en los próximos cuatro años. Estos datos pueden ponernos sobre aviso de cuándo debemos optimizar nuestros objetivos glicémicos con los que retrasar la evolución de esta complicación y que la utilización de la escala de riesgo del monofilamento permite establecer el riesgo de una futura e incipiente neuropatía.

Con todo, hay que analizar los resultados con precaución debido a que se trata de una cohorte mezclada (DM1 y DM2), que el intervalo de evaluación es variable y que la definición de polineuropatía puede haber influido en los resultados.

- Perkins BA, Orszag AO, Ngog M, Ng E, Nwe P, Bril V. Prediction of incident diabetic neuropathy using the monofilament exam: a 4-year prospective study. *Diabetes Care* 2010 [Epub ahead of print].

¿Qué es más eficaz en la asociación con la metformina?

Es conocido que con el tiempo todos los diabéticos tipo 2 utilizan tratamiento combinado y, para ello, según las guías de práctica clínica, a la metformina se puede asociar prácticamente cualquier antidiabético, incluso la insulina. Por tanto, la eficacia de cada medicamento en asociación con la metformina (en dosis máximas, de al menos 1.500 mg) y sus efectos secundarios (ganancia de peso, hipoglucemias, etc.) es un tema que preocupa.

Para ello, en enero de 2010 se hizo una selección de la literatura más relevante al respecto en Medline (desde enero de 1950) y en la Cochrane mediante la palabras «metformin» y términos como «type 2DM» (*type 2 diabetes mellitus*, T2DM, *noninsulin dependent diabetes*, NIDDM) o «glycated hemoglobin A1c» (*glycosylated hemoglobin*, *hemoglobin A1c*, HbA1c, A1c), seleccionando aquellos trabajos que fueran ensayos clínicos aleatorizados y que compararan antidiabéticos orales (con o sin su asociación con metformina), con placebo, que duraran al menos tres meses, y en los que el objetivo final fuera mantener una HbA1c inferior al 7%.

De los 410 localizados, sólo se identificaron 45, de los que sólo 27 ensayos clínicos aleatorizados cumplían los criterios de inclusión. Estos 27 comprendían 11.198 individuos entre 53-62 años, con 75% de varones y una duración media de tratamiento de 32 (12-52) semanas. Se

observó que cualquier antidiabético oral, solo o en combinación, era capaz de producir reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c, comparadas con placebo. En el tratamiento combinado se observó una reducción en las sulfonilureas de 0,79%; (IC 95%: 0,62-0,97%), en las glinidas de 0,65% (IC 95%: 0,36-0,97%), en las glitazonas de 0,85% (IC 95%: 0,66-1,08%), en los inhibidores de las alfa-glucosidasas (AGI) de 0,64% (IC 95%: 0,26-1,03%), en los inhibidores de las DPP-4 del 0,78% (IC 95%: 0,64-0,93%) y, por último, en los análogos de los GLP-1 una reducción del 0,97% (IC 95%: 0,65-1,30%) en la reducción de la HbA1c y en comparación con el placebo.

Tanto las sulfonilureas, las glinidas como las glitazonas en tratamiento combinado se asociaron con aumento de peso en comparación con placebo, con ganancias de al menos 2,06 kg en sulfonilureas, 1,77 kg en glinidas y 2,08 kg en glitazonas. No se afectó el peso en las AGI, ni en los inhibidores de los DPP-4; y en los análogos de los GLP-1 hubo una pérdida de peso (-1,75 kg).

En cuanto a las hipoglucemias, fueron mayores en las sulfonilureas (riesgo relativo [RR]: 4,57; IC 95%: 2,11-11,45) y en las glinidas (RR: 7,50; IC 95%: 2,12-41,52), comparadas con placebo, pero no se observaron en la glita-

zonas, en los inhibidores de los DPP-4, en las AGI ni en los análogos de los GLP-1.

Con todo ello se intenta demostrar que en tratamiento combinado a partir de metformina todas las combinaciones tienen una eficacia parecida, reducciones de la HbA1c entre 0,64-0,97%, en comparación con placebo, y que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

Personalmente, teniendo en cuenta la heterogeneidad de las poblaciones incluidas y la duración de cada uno de los estudios incluidos, este metaanálisis tiene el valor de la validez externa, es decir, de la posible aplicabilidad a lo que hacemos diariamente, pues nos permite conocer la eficacia de

los diferentes antidiabéticos orales en el segundo escalón, a partir de su asociación con la metformina. Por lo que se ve, todos son igualmente eficaces y, aunque existen diferencias en el aumento de peso en algunas moléculas, no podemos decir que sean excesivamente relevantes o que distingan a las glitazonas del resto de las moléculas. En cuanto a las hipoglucemias, sólo se manifiestan en las sulfonilureas y las glinidas (RR: 4,57-7,50) y sorprendentemente más en estas últimas.

- Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303(14):1410-8.

¿Deja la HbA1c a un 30% de los diabéticos sin diagnosticar?

La ADA este año ha introducido una importante modificación en sus criterios diagnósticos: que se pueda diagnosticar la DM2 mediante la HbA1c. Para ello ha propuesto que el 6,5% sea el umbral a partir del cual se defina la DM. Entre el 6-6,5% existiría cierto riesgo de llegar a ser diabético. No es extraño que el cambio de criterios diagnósticos basados en la HbA1c implique cambios en la cantidad de diabéticos y en la cantidad de pacientes susceptibles de ser diabéticos en el futuro.

Por ello la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) realizó un nuevo corte y examinó la prevalencia de la diabetes desconocida y a los individuos con alto riesgo de padecer diabetes, según los criterios actuales, en una población norteamericana entre los años 2003 y 2006, y los comparó con aquellos detectados entre 1988-1994 y 1999-2002, al tiempo que comparaba la concordancia entre el criterio HbA1c, la GB y el test de tolerancia a la glucosa (SOG).

La NHANES 2003-2006 es una encuesta representativa de la población norteamericana (Estados Unidos), realizada directamente desde el domicilio del ciudadano mediante una unidad móvil que cuenta con test analíticos *ad hoc*. En este caso los pacientes elegidos fueron 14.611 personas mayores de 12 años a las que se les determinó su estatus glucémico y se les diagnosticó de DM2, de no DM2 o de alto riesgo de DM2, mediante las pruebas de la HbA1c, la GB y el SOG, según la clasificación de la ADA 2010. Se estimó la pre-

valencia de cada grupo y se comparó con la NHANES 1988-1994 y NHANES 1999-2002.

Las tasas brutas de prevalencia de DM2 (PB) fueron del 7,8% en sujetos de más de 20 años o del 17,7% en mayores de 65 años, y mayores en negros no hispanicos (11,2%) que en blancos no hispanicos (6,9%, $p < 0,00001$) y mexicanos (7,9%, $p < 0,004$). Las prevalencias ajustadas (PA) en mayores de 20 años fueron dos veces mayores entre negros no hispanicos y mexicanos que en blancos no hispanicos. La prevalencia absoluta de diabetes «no diagnosticada» (HbA1c $> 6,5\%$) fue del 1,8% en mayores de 20 años, aumentando con la edad. La franja de 60-74 años presentó unas PB y PA de 3,5 y 3,6%, respectivamente. Conjuntamente, la PA de la diabetes total (diagnosticada y no diagnosticada) fue del 9,6% en mayores de 20 años y del 31% en mayores de 65 años.

Se constató que la tendencia en el diagnóstico de la DM2 se incrementó significativamente de 5,3% en 1988-1993 a 7,6% en 2003-2006 en mayores de 20 años. De la misma manera, el total de diabéticos aumentó del 7,4% en 1988-1994 al 9,3% en 2003-2006 en mayores de 20 años. Por el contrario, las entidades con alto riesgo de ser diabéticas descendieron del 4,9% en 1988-1994 al 3,4% en 2003-2006.

Los tres criterios, GB, SOG y HbA1c, clasifican simultáneamente al 1,2% de toda la población (el 23% de los no diagnosticados); sin em-

bargo, utilizando sólo el criterio de la HbA1c, el diagnóstico es menor, 1,6% del total de la población o 30% del grupo de los diabéticos no diagnosticados. Por el contrario, utilizando el SOG diagnosticamos al 4,9% del total de la población o al 90% de aquellos diabéticos sin diagnosticar. Es decir, utilizando exclusivamente la HbA1c, sólo diagnosticaremos el 30% de la diabetes desconocida (tasa ajustada) que diagnosticaríamos si utilizáramos el resto de las determinaciones (GB, SOG). Así, diagnosticaríamos un 1,8% con la HbA1c frente al 2,4% con GB sola o el 4,8% con el SOG únicamente de la DM2 desconocida. El SOG detecta el 90% de la diabetes sin diagnosticar. Abundando en ello, con la HbA1c sorpren-

dentemente sólo detectaríamos una décima parte del total de los trastornos del metabolismo glucémicos existentes (glucemia basal alterada, ITG). Con todo, hay que señalar que las conclusiones se refieren a una sola determinación de cada uno de los parámetros cuando se refiere al diagnóstico de los estados prediabéticos y de la DM2 no diagnosticada, y que pueden estar sobreestimados.

- Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010;33:562-8.

Son necesarios los incentivos en el manejo del diabético

Los indicadores sirven para conocer el estado de determinados aspectos de la actividad clínica. Si éstos están relacionados con incentivos económicos, se convierten en importantes motivadores para cambiar la práctica habitual del médico.

El artículo que comentamos señala que éstos fueron introducidos en atención primaria en 2004 en el Reino Unido en procesos crónicos tipo diabetes, en la prescripción farmacéutica y en la práctica de habilidades como el cribaje de cáncer de cérvix, por ejemplo. Se comenta que su utilización crónica puede llegar a un techo que limitaría la mejora con el tiempo; también se señala la dificultad de discernir la motivación intrínseca de la extrínseca mediante incentivos económicos, de tal modo que retirando éstos últimos los resultados no siempre se resentirían. El trabajo que se comenta describe las consecuencias de la retirada de los incentivos económicos sobre algunos indicadores clínicos. Así, examinaron 20 indicadores compartidos por el UK Quality and Outcomes Framework y el Kaiser Permanente del norte de California, y se monitorizaron cuatro: el cribaje de cáncer de cérvix, el control de la hipertensión, el control metabólico (HbA1c < 8%) y el cribaje de retinopatía diabética.

Se realizó la experiencia en adultos pertenecientes al Kaiser Permanente del norte de California, en un sistema de salud que provee la asistencia a 3,1 millones de personas en esta región. Entre 1999 y 2007 se ofrecieron incentivos ligados a la consecución de

unos objetivos; la retirada de la financiación de unos incentivos iba automáticamente aparejada con la financiación de otros distintos. En el período estudiado se incentivaron y retiraron cuatro incentivos: la citología, el cribaje de retinopatía diabética, el control de la hipertensión y el control metabólico.

Mientras se incentivó la hipertensión, la cantidad de hipertensos con la PAS por debajo de 140 mmHg pasó del 58,3% en 2002 al 78,2% en 2007. El control glucémico no se incentivó durante 1999 y 2000, pasando este indicador del 44,2% al 46,8%; tras la introducción continuó mejorando hasta alcanzar el 69,8% en el año 2007. Durante cinco años (1999-2003) se incentivó el cribaje de retinopatía diabética, pasando éste del 84,9% al 88,1%; al desaparecer durante cuatro años, bajó al 80,5%. Al incentivar el cribaje del cáncer de cérvix (1999-2000), las citologías se elevaron del 77,4% al 78%; al no financiarse posteriormente, cayeron al 74,3%, y volvieron a subir al volverse a incentivar.

Al parecer, la retirada de los incentivos se apareja con un pequeño descenso en la actividad incentivada; pero, por el contrario, el incentivarlo se relaciona con un mayor impulso. En fin, que el vil metal es lo que nos mueve, por lo que se ve.

- Lester H, Schmittiel J, Selby J, Fireman B, Campbell S, Lee J, et al. The impact of removing financial incentives from clinical quality indicators: longitudinal analysis of four Kaiser Permanente indicators. *BMJ* 2010;340:c1898.