

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

¿Puede la pioglitazona prevenir la diabetes tipo 2?

Es conocido que son muchas las intervenciones terapéuticas sobre los individuos prediabéticos (con intolerancia a la glucosa [ITG] o con glucosa basal alterada [GBA]) que retrasan o previenen la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Así, existen intervenciones sobre los estilos de vida, con fármacos hipoglucemiantes (metformina, acarbosa, glitazonas [TZD], etc.); sobre otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV), como la obesidad (orlistat), o quirúrgicas (cirugía bariátrica), que son capaces de reducir las tasas de conversión a DM2.

Con respecto a las TZD, sabemos que la malograda troglitazona con el TRIPOD (Troglitazone in Prevention Of Diabetes) se asoció con un 55% de disminución en las tasas de DM2 en mujeres con diabetes gestacional (DG) previa. La rosiglitazona, por su parte, con el estudio DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) disminuyó el riesgo de diabetes en adultos con ITG en un 62%, y en el estudio CANOE (Canadian Normoglycemia Outcomes Evaluation), con dosis medias de esta sustancia (2 mg) junto con metformina, fue capaz de generar una reducción de nuevos casos de diabetes del 66% durante los 3,9 años que duró el estudio. Sin embargo, tanto la rosiglitazona como la troglitazona han sido retiradas del mercado en Europa y tienen unas condiciones restringidas para su comercialización en Estados Unidos, de tal modo que todo lo que esté en relación con la prevención de la DM2 y que tenga que ver con la única TZD que por ahora se mantiene en el mercado sea bien recibido.

Se capturaron individuos mayores de 18 años con ITG, definida con una única prueba de sobrecarga oral a la glucosa (SOG) a partir de aquellos que cumplieran criterios de GBA (glucosa basal [GB] entre 95-125 mg/dl) y algún

otro factor de riesgo de DM2, en enero de 2004. De los 1.827 potencialmente elegibles, se incluyó finalmente a 602 individuos con una edad media de $52,3 \pm 0,5$ años y un índice de masa corporal (IMC) de $34,5 \pm 0,4$, distribuidos en ocho centros, y de los que se recogieron las distintas variables (tensión arterial [TA], peso, altura, perímetro abdominal, hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}], ratio albúmina/creatinina, electrocardiograma, etc., y en siete centros, ecografía carotídea). Todos ellos recibieron una cápsula de 30 mg de pioglitazona (PTZD) o placebo por día, que se incrementó a 45 mg/día al mes del inicio del estudio, y fueron controlados a los 2, 4, 6, 8 y 12 meses el primer año, y cada tres meses después hasta los 2,4 años. El primer objetivo fue identificar los casos de DM2 ($GB \geq 126$ mg/dl o SOG a las dos horas ≥ 200 mg/dl). Durante ese tiempo comenzaron como DM2 50 de los 299 del grupo placebo (16,7%) y 15 de los 303 del grupo de la PTZD (5,0%), lo que dio lugar a una incidencia media de DM2 anual del 7,6% en el grupo placebo frente al 2,1% en el de la PTZD ($p < 0,001$) y una *hazard ratio* (HR) del desarrollo de nuevos casos de DM2 en el grupo de la PTZD del 0,28 (intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,16-0,49; $p < 0,001$). El número de personas que hubo que tratar para prevenir un caso de DM2 fue de 8 a los 2,2 años y de 18 al año. Con todo, 161 pacientes no completaron el estudio (71 del grupo placebo y 90 del de la PTZD), los cuales tuvieron una media de seguimiento de 7,6 meses.

Al margen del mayor aumento de peso en el grupo de la PTZD (3,6 kg de media) y del edema (19 en el grupo placebo frente a 39 en el de la PTZD), en este grupo hubo mayores aumentos en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y descensos en los triglicéridos que con el grupo control

(GC). Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) no se afectaron en ambos grupos, a la vez que aumentó la sensibilidad a la insulina (índice de Matsuda) en el grupo de la PTZD y el grosor de la íntima-media carotídea se incrementaba más lentamente en el grupo de la PTZD que en el GC.

Los eventos cardiovasculares durante el tiempo que duró el estudio fueron de 23 en el grupo placebo frente a 26 en el de la PTZD, con un caso de insuficiencia cardíaca congestiva (0,3%), una muerte en el grupo placebo y tres en el de la PTZD (no cardiovascular). Se concluye que éste es el estudio

en el que una TZD (PTZD) obtiene los descensos mayores en tasas de conversión a DM2 (72%) que sus homólogos (el 52% con troglitazona y el 62% con rosiglitazona), que otros antidiabéticos orales e incluso que la modificación de los estilos de vida (58%), aunque a costa de aumentar el peso y los edemas; eso sí, sin repercusión cardíaca aparente.

- DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji MA, Bray GA, Buchanan TA, et al., for the ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1104-15.

¿Cuál es la mortalidad del diabético tipo 2 recién diagnosticado?

Está admitido que el paciente diabético tipo 2 tiene disminuida su esperanza de vida por su mayor riesgo cardiovascular (RCV), de tal modo que puede triplicar su mortalidad comparado con el individuo no diabético; sin embargo, los estudios a este respecto son muy heterogéneos y pocos analizan este aspecto en pacientes recién diagnosticados. Los que existen sugieren que el riesgo relativo de mortalidad disminuye a medida que se incrementa la edad en la que son diagnosticados y al menos un estudio reciente (Smith NL et al., 2006) sugiere que se duplica la mortalidad en los DM2 recién diagnosticados. Existe conflicto entre los estudios que afirman que la mortalidad se eleva con la duración de la diabetes independientemente de los FRCV y aquellos que, como el señalado, muestran que el riesgo se incrementa dos años después del diagnóstico y permanece inalterable a partir de entonces.

Un poco por ello se utilizó una base de datos (Health Informatics Centre, University of Dundee) de Tayside (Escocia) en 10.532 pacientes con DM2 recién diagnosticada a los que se les hizo un seguimiento que evaluaba el riesgo de mortalidad asociado a la condición de padecer DM2, para determinar cómo la edad del diagnóstico y la duración de la enfermedad podían influir en las causas de la morbi-mortalidad de éstos.

Se trata, por tanto, de un estudio observacional sobre una cohorte de una población de 400.000 personas aproximadamente entre enero de 1993 y diciembre de 2004. Las personas con

diagnóstico de DM2 tenían 35 años o más, el grupo comparador fue extraído aleatoriamente de la base de datos poblacional (dos individuos por cada DM2 diagnosticada) y seguidos a efectos de mortalidad durante 12 años (9 de febrero de 2005). Las muertes se estratificaron por sexo, edad y diagnóstico, y se calcularon las tasas absolutas por cualquier causa de mortalidad y por mortalidad cardiovascular, realizando una curva de supervivencia (Kaplan-Meier) y calculando las HR en los intervalos de 0-2, 2-4, 4-6, 6-8 y 10-12 años para cualquier causa de muerte.

Las 10.532 personas con diagnóstico de DM2 (el 52,3% varones) se compararon con 21.056 no diabéticas, al tiempo en que en los 12 años de seguimiento 1.863 (17,7%) de las personas con DM2 y 2.962 (14,1%) de los comparadores murieron. Las causas principales entre DM2 y no diabéticas fueron cardiovasculares (44,9%, 39,3%) y neoplásicas (25,3%, 27,7%), respectivamente. Se encontraron mayores tasas de mortalidad por cualquier causa en las personas con DM2 que en las no diabéticas, mayores diferencias entre las mujeres y menos entre los varones, y las diferencias se incrementaron con la edad. La HR de mortalidad (con un IC del 95%) de la DM2 fue de 1,32 (1,25-1,40) frente al comparador, que se reduce a 1,15 (1,09-1,22) si se ajusta a enfermedad cardiovascular (ECV) previa; el riesgo entre varón y mujer era parecido. La HR de mortalidad por cualquier causa y por causa cardiovascular disminuyó al ir aumentando la edad del diagnóstico. En el estrato de 45-54 años, la HR estuvo más elevada entre mujeres que entre varones, especialmente la

relacionada con la mortalidad cardiovascular. Con todo, aunque los IC son grandes, la tendencia del riesgo de mortalidad por cualquier causa se incrementa con la duración de la diabetes, el pico se encuentra entre los 6-8 años para luego descender, y este efecto es mayor en la mortalidad cardiovascular. Las HR, de acuerdo con estudios previos, descenderían con el incremento de la edad del diagnóstico, y mientras las personas jóvenes diagnosticadas de DM2 tienen HR de mortalidad por cualquier causa muy alta, sus tasas absolutas de mortalidad son relativamente bajas, al tiempo que en las personas mayores su HR es relativamente baja cuando sus tasas absolutas de muerte son altas.

Se concluye en este estudio que, si bien es cierto que la DM2 reduce la esperanza de vida del paciente al existir mayores tasas de mortalidad que en la población general, aunque meno-

res que en otros estudios publicados ad hoc, esto se debe posiblemente al intervalo de tiempo estudiado y a que éstos son diabéticos recién diagnosticados. Se señala que existe una tendencia a incrementar el riesgo hasta los ocho años tras el diagnóstico en que empieza su declive, al tiempo que se destaca la importancia en la HR de la ECV previa al diagnóstico de DM2. Todo ello se explicaría porque la enfermedad arteriosclerosa del diabético empezaría mucho antes del diagnóstico de la DM2 o porque ésta sería diagnosticada años después de su inicio glucémico.

- Barnett KN, Ogston SA, McMurdo ME, Morris AD, Evans JM. A 12-year follow-up study of all-cause and cardiovascular mortality among 10,532 people newly diagnosed with type 2 diabetes in Tayside, Scotland. *Diabet Med* 2010;27:1124-9.

¿Cómo se comportan los individuos españoles con glucemia basal alterada?

La modificación de la clasificación diagnóstica de la DM a instancias de la ADA en 1997 con la modificación del punto de corte de 140 mg/dl a 126 mg/dl cambió los límites del estado intermedio comprendido entre la normoglucemia y la diabetes (110-125 mg/dl) y creó un nuevo concepto llamado GBA, que relegó la SOG para estudios epidemiológicos y básicamente para el diagnóstico de la ITG. Hasta ese momento sabíamos que un porcentaje de alrededor de un 30% de los pacientes con ITG comenzaban como diabéticos (DM2) con el tiempo. Con la nueva clasificación estos investigadores se plantearon estudiar cuál era la historia natural de la GBA y qué factores se asociaban a su conversión en DM2 en los individuos españoles. Para ello precisaron realizar un estudio prospectivo de cohortes en un barrio de Barcelona en el año 1998 en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de GBA (dos determinaciones), excluyendo a pacientes con ciertas comorbilidades (uso de corticoides, terminales, etc.) con las que evitar variables de confusión. Las variables estudiadas tuvieron que ver básicamente con los FRCV concomitantes en el tiempo (IMC, tabaco, hipertensión arterial [HTA], colesterol, triglicéridos, antecedentes familiares, etc.). Se definió la

GBA como una GB entre 110-125 mg/dl y la DM2 como dos GB seguidas de ≥ 126 mg/dl en cualquier momento del seguimiento. Así, de los 168 individuos con GBA sólo 115 completaron los 10 años de seguimiento, y se encontró que 57 se mantuvieron en normoglucemia (49,6%), 25 persistieron en su GBA (21,7%) y 33 comenzaron con DM2 (28,7%, IC al 95%: 20,4-37,0). Entre las variables asociadas al inicio de DM2 sólo la obesidad (HR: 2,02, IC al 95%: 1,01-4,02) quedó claramente identificada. Se trata de un trabajo pequeño pero importante, pues nos informa de la evolución en el tiempo de la GBA en el español (si se puede extrapolar la población de este barrio de Barcelona al universo poblacional español), de tal modo que, en opinión de quien escribe estas líneas, se confirma que la evolución de la GBA se asemeja a la ITG clásica (el 28,7% frente al 30% de la evolución del ITG clásico), algo parecido a otros trabajos (salvo alguna discordancia) que se apuntan en la discusión.

- Baena-Díez JM, Bermúdez-Chillida N, Mundet X, Val-García JL, Muñoz MA, Schröder H. Glucemia basal alterada y riesgo de diabetes mellitus a los 10 años. Estudio de cohorte. *Med Clin (Barc)* 2011;136:382-5.

¿Existen diferencias en el manejo del diabético tipo 2 según las especialidades?

Está admitido que el control metabólico y de los otros FRCV en el diabético disminuye las complicaciones y con ello mejora la calidad de vida. Lo que en una primera impresión da la sensación de ser un gasto añadido se convierte en una inversión al traducirse en resultados. La intervención en términos de salud pública en el diabético se desglosa a grandes rasgos en proveer educación sanitaria al diabético tipo 2 (desde los conocimientos hasta el autocontrol de la enfermedad) y en poner los medios que permitan mantener la HbA_{1C} dentro unos márgenes seguros, además de promover unos estilos de vida saludables, fármacos ad hoc, controles periódicos de los otros FRCV, control de las complicaciones (retina, neuropatía, riñón, pies, etc.), etc. El estudio que comentamos investiga si el control glucémico se encuentra relacionado con la calidad de los cuidados de salud que recibe el paciente con DM2 sin tratamiento insulínico y evalúa qué otros factores pueden tener influencia en el objetivo de alcanzar la HbA_{1C} fijada.

Se trata de un estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo, que evalúa la práctica clínica habitual con los pacientes con DM2. Para ello se obtuvo una muestra representativa correspondiente al censo español del año 2005 y se captaron los datos de las historias clínicas de tres especialidades (endocrinología, medicina interna y medicina de familia) con el diagnóstico de DM2. Se incluyeron pacientes con DM2 de ≥ 30 años, no gestantes, según el diagnóstico de la American Diabetes Association (ADA), sin tratamiento insulínico y que tenían información clínica en los tres meses anteriores en los distintos centros. El objetivo principal fue evaluar el control glucémico según los estándares de la International Diabetes Federation (IDF), estratificando a los pacientes con DM2 según el valor de la HbA_{1C} (buen control o subóptimo), y el objetivo secundario sobre los aspectos sociodemográficos, regímenes terapéuticos, complicaciones y el tipo de especialidad que atendió mayormente al paciente. Se captaron 2.170 pacientes entre marzo y mayo de 2007 (1.085 por grupo), un 37% de los endocrinos, un 31% de medicina interna y un 32% de atención primaria (AP). Según el control metabólico, el 61,9% según la IDF y el 45% según la ADA tuvieron un control subóptimo, y existió mayor proporción de pacientes en esta condición en AP (64,5/50,6%, IDF/ADA) que en otras especialidades, internis-

tas (60,6/43,5%) o endocrinólogos (60,8/41,4%). El 90,9% de los pacientes recibió dieta y terapia farmacológica. Los fármacos más prescritos como primera opción fueron la metformina y la glibenclamida, y la metformina y glimepirida como segundo tratamiento. Menos del 10% recibió otros tratamientos. El tiempo para cambiar el tratamiento fue similar entre especialidades. Hay que decir que los pacientes de AP tenían menor duración de su diabetes, mayor proporción de pacientes no caucásicos y menores complicaciones que los de otras especialidades.

Los datos sociodemográficos y clínicos fueron parecidos entre los grupos. Los pacientes con menor probabilidad de tener buen control glucémico fueron los que tenían mayor historia familiar de DM2, mayor TA, mayor GB y colesterol total, complicaciones y, lo que más duele, que fueran tratados por el primer nivel.

Se concluye que uno de cada dos pacientes con DM2 en nuestro país tiene un control glucémico subóptimo, con un cumplimiento de las recomendaciones de la IDF moderado en el nivel estándar y de 1 de cada 10 en los que presentaron un control subóptimo. Se demostró la relación entre el control glucémico y el cumplimiento de las recomendaciones, así como que la distinta formación académica o el nivel asistencial influyen en los resultados.

Con todas las limitaciones de ser un estudio observacional y retrospectivo, el sesgo generado por las distintas condiciones de trabajo (tiempo por contacto médico), que crean diferencias importantes a la hora de registrar lo realizado, en la educación sanitaria o en los programas específicos de manejo de la diabetes, o la distinta formación de enfermería según los niveles (mayor en consultas específicas de diabetología), estos resultados son un varapalo para la AP y deberían ser una llamada de atención para replantearnos de qué manera estamos tratando a nuestros pacientes y cómo queremos tratarlos en el futuro.

- Rodríguez A, Calle A, Vázquez L, Chacón F, Polavieja P, Reviriego J; on behalf of the CADiNI Study Group. Blood glucose control and quality of health care in non-insulin-treated patients with type 2 diabetes in Spain: a retrospective and cross-sectional observational study. *Diabet Med* 2011;28:731-40.

Evaluación de la pioglitazona y el cáncer

Se sabe que las TZD actúan sobre los receptores PPAR γ , que su activación induce apoptosis en ciertas líneas celulares y que por ello pueden inhibir la actividad invasiva de ciertas células malignas en algunos tipos de cánceres (colon, mama). Por otro lado, si bien es cierto que en animales se ha sugerido que podrían incrementar el riesgo de cáncer, los estudios epidemiológicos con TZD y el riesgo de cáncer en humanos son limitados, y los resultados hasta el momento, no concluyentes. La relación entre PTZD y el cáncer de vejiga se ha apuntado en ciertas ocasiones, habida cuenta de que los PPAR han sido detectados por algunos investigadores en los tejidos uroepiteliales y en tumores de vejiga (TV). En estudios preclínicos se mostró que las ratas macho tratadas con PTZD desarrollaban con más frecuencia TV que aquellas tratadas con placebo. Esto no se observó con las ratas hembras ni con los ratones de ambos sexos. En este sentido, aunque el estudio PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) en 2005 encontró diferencias no significativas de tumores vesicales en la rama de la PTZD, los datos fueron incompletos para establecer conexión alguna. Así, en el PROactive los 2.605 pacientes con PTZD frente a los 2.633 con placebo generaron 14 frente a 6 TV a los 34,5 meses del estudio, y no se llegó a la significación estadística. Por ello, la European Medicines Agency (EMA) solicitó al laboratorio fabricante un estudio epidemiológico sobre su posible relación con los distintos tipos de cáncer. Y en 2003 la Food and Drug Administration (FDA) requirió realizar un estudio de seguridad a diez años con respecto a los TV.

El primer trabajo que comentamos se basa en el protocolo aprobado por la EMA en el que estudia la posible relación entre la PTZD con diez tipos de cánceres y descarta el de vejiga (próstata, mama, pulmón, endometrio, colon linfoma no Hodgkin [NHL], páncreas, riñón, recto y melanoma). La población objeto de estudio fueron diabéticos mayores de 40 años captados entre el 1 enero de 1997 y el 30 de junio de 2005 del Kaiser Permanente Northern California (KPNC) Diabetes Registry; se identificaron los individuos con cáncer del registro del cáncer del KPNC, cuya medicación se investigó (PTZD, otras TZD y medicación antidiabética). Se incluyeron aquellos a los que se les habían prescrito al menos dos envases en seis meses y se calculó la dosis acumu-

lada durante el período estudiado. Como variables de confusión se tuvieron en cuenta el tabaquismo, el IMC, la raza y la duración de la diabetes.

Se siguió a 26.364 pacientes expuestos a la PTZD durante 2,54 (0,1-6,2) años en los que siempre utilizaron la PTZD, y durante 3,7 (0,01-8,5) años en los que nunca. Se encontraron 9.082 cánceres incidentes, que daban una HR asociada al uso de la PTZD de 0,7-1,3, IC al 95% (nótese que incluyendo el 1). Según éste se incrementaría el riesgo con una HR de 1,3 en melanoma y en NHL, al tiempo que la HR disminuiría hasta el 0,7 en cáncer renal. Si bien es cierto que el riesgo de melanoma es el mismo (HR: 1,3) que con la utilización de sulfonilureas (SU), y el de NHL parecido que con otros antidiabéticos, tales como miglitol, acarbose, nateglinida, repaglinida (HR: 1,7). Por el contrario, la metformina no se asoció con el aumento o disminución del riesgo de los cánceres estudiados. En este estudio no se encontró asociación entre la utilización de PTZD y el riesgo de cáncer en siete de los diez tipos estudiados, lo que sugiere una asociación con el melanoma y el NHL y protección frente al cáncer de riñón. No obstante, los incrementos son pequeños y los IC incluyen en todos ellos la unidad, por lo que estos resultados, y teniendo en cuenta además el corto período estudiado (el período de latencia de los cánceres es de décadas), deberían interpretarse con prudencia.

El segundo estudio se ciñe al protocolo aprobado por la FDA y resume los datos encontrados a la mitad del estudio. Se realizó según las bases de datos del KPNC, igual que el anterior, y con una metodología similar y durante el mismo tiempo de inclusión (1997-2002). Se incluyeron 193.099 personas con DM2 y se excluyó a las que habían tenido un TV previo al inicio del estudio. Al igual que en el anterior, se compararon aquellos que tomaban PTZD con aquellos que utilizaban otra medicación, y se tuvieron en cuenta factores de confusión tales como la edad, el sexo, la raza, otras medicaciones, HbA_{1c}, insuficiencia cardíaca, función renal, tabaquismo y antecedentes de patología vesical. En los 30.173 pacientes del grupo de la PTZD la media de consumo fue de 2,0 años (0,2-8,5), durante un seguimiento de 6,2 años (0,1-11,3), y se presentaron 90 casos de TV. La incidencia de TV por 100.000 personas/año en el grupo de la PTZD fue del 81,5 frente al 68,8 del grupo que nunca

utilizó la PTZD. De acuerdo con estos datos, se descartó que la PTZD se relacionara con el TV, al ser su HR del 1,2, IC al 95%: 0,9-1,5 (incluyendo la unidad), sin que existieran diferencias entre sexos (test interacción, $p = 0,8$). Se apunta, no obstante, que el riesgo fue un 30% mayor en aquéllos cuya duración del consumo de PTZD fue de 12-24 meses, en los que su HR se incrementó hasta 1,3 (0,9-2,0), frente a los que nunca habían tomado PTZD, y que el 95% de los TV detectados en este grupo se encontraba en fases muy iniciales. Se comenta, sin embargo, que en el PROactive los ocho casos del grupo PTZD y los tres del placebo ocurrieron el primer año, y el resto hasta los catorce TV de los PTZD y los seis del grupo placebo dentro de los 34,5 meses siguientes, sin que se incrementara la incidencia más allá de los cuatro años estudiados, lo que contradice estos resultados.

En fin, dos evaluaciones que, si bien no son concluyentes para afirmar o descartar la relación de la PTZD con el cáncer, dejan la incertidum-

bre del comportamiento de esta molécula a lo largo del tiempo en dos procesos neoplásicos como son el cáncer de vejiga y el melanoma. La finalización de este último estudio comentado a los diez años es de suponer que aportará datos definitivos que nos despejen las dudas.

- Ferrara A, Lewis JD, Quesenberry CP, Peng T, Strom BL, van den Eeden SK, et al. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:923-9.
- Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916-22.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.

¿Existe relación entre la variabilidad glucémica y los eventos cardiovasculares?

La relación entre la variabilidad glucémica (VG) y el riesgo de hipoglucemia es algo se ha sugerido en muchas ocasiones y que se ha relacionado con el mayor riesgo cardiovascular en los diabéticos (DM2) evolucionados con la ECV previa o el mayor RCV. Apuntan que el reanálisis del valor predictivo de la VG en el clásico Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) y de su seguimiento en el DCCT/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) sobre las complicaciones microvasculares no mostró un efecto independiente de la glucemia media (GM) y de la HbA_{1C}. Faltan en este aspecto estudios que evalúen la influencia de la VG sobre los eventos cardiovasculares. El estudio que comentamos sería un reexamen del Hyperglycemia and Its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus study (HEART2D) al respecto. El estudio HEART2D incluyó a 1.115 pacientes con DM2 que habían tenido un infarto agudo de miocardio (IAM) reciente y excluyó a los tratados con dieta y a los que presentaban un tratamiento insulínico intensivo. Inicialmente este estudio evaluó las posibles diferencias entre dos tipos de tratamientos insu-

línicos hasta presentar ECV (muerte cardiovascular, IAM, accidente vasculocerebral [AVC], revascularización miocárdica o síndrome coronario agudo). Este tratamiento se inició aleatorizándolo a los 21 días del ingreso por el IAM en dos estrategias: una mediante insulina prandial lispro (PRANDIAL; $n = 557$) y otra mediante una insulina basal glargina o NPH (Neutral Protamine Hagedorn) (BASAL; $n = 558$). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a ECV entre los grupos, HR: 0,98 (IC al 95%: 0,8-1,21).

Como quiera que se alcanzaron HbA_{1C} parecidas entre ambas estrategias, se estudió el comportamiento glucémico posprandial (GPP) y se encontró que el grupo PRANDIAL tuvo valores de GPP más bajos, pero menores de lo esperado. El estudio se paró antes de lo previsto, dadas las pocas diferencias entre los grupos y el bajo número de ECV, pero sirvió para evaluar los efectos de la VG a la hora de interpretar los resultados. La VG se calculó según siete puntos de autoanálisis durante el tiempo que duró el estudio y se comparó con la GM calculando las excursiones glucémicas o los cambios en la glucemia por unidad de tiempo (MAGE).

Se encontró una GM ligeramente menor (18%) en el grupo PRANDIAL frente al BASAL (0,40 frente a 0,49 mmol/l/h, $p = 0,02$) y menor MAGE y desviación estándar (DE) en la PRANDIAL, aunque sin significación estadística; sin embargo, ello no fue suficiente para mostrar una relación en la VG y los ECV. Se concluye que, aunque existe una menor VG en la estrategia PRANDIAL con un control metabólico parecido entre ambas estrategias, ello no se traduce en ningún cambio en los resultados cardiovasculares. Sea como fuere, el estudio se paró antes de tiempo y las diferencias entre

las ramas fueron demasiado ajustadas para poder demostrar efectos cardiovasculares (GM con DE inferiores a 1) que se producen con el tiempo (arteriosclerosis). Algo parecido se encontró a los cinco años del The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), que ya hemos comentado en otros números.

- Siegelaar SE, Kerr L, Jacober SJ, Devries JH. A decrease in glucose variability does not reduce cardiovascular event rates in type 2 diabetic patients after acute myocardial infarction a reanalysis of the HEART2D study. *Diabetes Care* 2011;34:855-7.

¿Cuál es el mecanismo por el que los antagonistas de los receptores de angiotensina II previenen la diabetes tipo 2?

Son muchos los ensayos clínicos y algunos metaanálisis que indican el comportamiento beneficioso de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en el metabolismo glucídico, de tal modo que incluso se los ha relacionado como preventivos de la diabetes. El mecanismo por el cual tienen este comportamiento se debe a que la activación/bloqueo del sistema de renina-angiotensina (RAS) tiene una influencia en la resistencia a la insulina sistémica y la función betapancreática. Comentamos en otro número el comportamiento del valsartán en el Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR), que permitió a los cinco años disminuir los casos de DM2 en un 14%, aun sin conocer de qué manera actuaba. El objetivo de este trabajo es completar el NAVIGATOR en el aspecto de investigar cuáles son los mecanismos subyacentes (mejoría de la sensibilidad insulínica y la función betapancreática) beneficiosos de este efecto. Así, individuos con alteración del metabolismo glucídico (GBA o ITG) fueron aleatorizados en un estudio doble ciego a recibir (40) valsartán (320 mg/día) o (39) placebo durante 26 semanas, y se midieron aspectos relacionados con la función betapancreática, el tipo *clamp* hiperinsulinémico-euglucémico, el *clamp* hiperglucémico y la SOG. Los resultados mostraron que a las dos horas de la ingesta de glucosa ésta tendía a incrementarse más en el grupo de placebo que en el de valsartán ($p = 0,09$), y que a las 26 semanas no se modificó ni el IMC, ni el diámetro de cintura, ni la GB, ni la HbA_{1c}, ni el metabolismo

glucídico. Partiendo de que en estado basal no hubo diferencias en la secreción insulínica entre los grupos, a las 26 semanas el grupo de valsartán incrementó la primera ($p = 0,028$) y segunda fase ($p = 0,002$) de la secreción insulínica mediada por glucosa en el *clamp* hiperglucémico, al tiempo que la secreción estimulada por arginina fue comparable en ambos grupos ($p = 0,25$). El tratamiento con valsartán elevó significativamente el índice insulínico de la SOG reflejando un aumento en la primera fase de la secreción insulínica en la SOG ($p = 0,027$). El tratamiento con valsartán hizo crecer significativamente la sensibilidad insulínica dependiente del *clamp* frente al placebo, sin que existieran diferencias en los niveles insulínicos entre ambos grupos (*clamp* hiperinsulinémico-euglucémico), aunque no había diferencias significativas en la SOG derivadas del incremento de la sensibilidad insulínica. Estos hallazgos explicarían en parte los efectos de los ARA II (y en concreto del valsartán) en la reducción de la incidencia de la DM2 y se ha postulado que estos fármacos podrían afectar directamente a las células betapancreáticas (al demostrarse su acción sobre receptores RAS *in vitro* e *in vivo* en roedores) e inducir la secreción insulínica con el tiempo.

- Van der Zijl NJ, Moors CC, Goossens GH, Hermans MM, Blaak EE, Diamant M. Valsartan improves b-cell function and insulin sensitivity in subjects with impaired glucose metabolism: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2011;34:845-51.

Pros y contras de utilizar la hemoglobina glucosilada en exclusiva en el diagnóstico

Desde que en 2008 el International Expert Committee de la ADA, junto con la European Association for the Study of Diabetes y la IDF, convinieron en la posibilidad de utilizar la HbA_{1C} en el diagnóstico en individuos no gestantes, han corrido ríos de tinta sobre las ventajas e inconvenientes de usar este parámetro bioquímico exclusivo en el diagnóstico de la DM2. La revisión que comentamos, al margen de estar escrita por dos autores importantes en el diagnóstico de la DM2, estructura el documento de modo que rápidamente podamos saber los «pros» y los «contras» de utilizar la HbA_{1C} en exclusiva para el diagnóstico de la DM2. La World Health Organization examinó el año pasado las evidencias aportadas y la controversia surgida y avaló dicha prueba. Con todo, en ningún momento se ha postulado que esta herramienta diagnóstica sea superior a la GB. Recojo de dicho documento cada una de las pruebas a favor y en contra de utilizar la HbA_{1C} en exclusiva.

Como **pros**:

1. La HbA_{1C} refleja mejor las hiperglucemias que dos valores de GB o SOG, pues pone de relieve el comportamiento bioquímico (miles de glucemias pre y posprandiales) y biológico (asociado a complicaciones) de la hiperglucemia durante un tiempo determinado. Por tanto, es más reproducible que el resto de las pruebas.
2. La HbA_{1C} tiene mejor correlación con las complicaciones de la DM2, como se demuestra en los estudios que correlacionan las retinopatías no proliferativas con los distintos niveles glucémicos y de la HbA_{1C}, que encuentran que la retinopatía diabética se incrementa a partir del valor del 6,5%. A la vez, se ha encontrado una correlación entre la HbA_{1C} y la ECV; la GB es un mal marcador de la evolución de la ECV.
3. La HbA_{1C} no precisa ayuno y no se ve afectada por el estrés, la dieta, el ejercicio, etc.
4. La HbA_{1C} tiene mayor estabilidad preanalítica que la GB, que puede alterarse con el tiempo (consumo de la glucosa en la sangre, el valor disminuye un 5-7% por hora).
5. La estandarización de la HbA_{1C} en los ensayos clínicos no es inferior a la estandarización de la GB. Y si bien se ha hecho un esfuerzo en la estandarización de la HbA_{1C}, las determinaciones hechas con GB en exclusiva no son mejores que

ésta, pues pueden presentar sesgos (un 41%, según una fuente), lo que puede dar lugar a falsas clasificaciones glucémicas.

6. La variabilidad de la HbA_{1C} es menor que la de la GB. Así, el coeficiente de variación de la HbA_{1C} es del 3,6, el de la GB del 5,7, y el de la SOG del 16,6%, lo que obliga a que en la utilización de la GB o de la SOG se precisen dos determinaciones. En la HbA_{1C}, aunque se recomiendan, no serían enteramente necesarias *sensu stricto*.
7. El empleo de un mismo biomarcador tanto para el diagnóstico como para la monitorización del control de la diabetes es una ventaja.
8. El coste de la prueba en relación con el coste de la GB se inclina a favor de esta segunda, si bien es cierto que la GB precisa unas condiciones previas a la prueba (ayuno, por ejemplo) que encarecen el coste global, por lo que al final la GB saldría más cara.
9. La utilización de la HbA_{1C} en el diagnóstico podría cambiar los datos epidemiológicos de la enfermedad, al haberse realizado hasta ahora mediante la GB. En este momento no se conoce cuál es el verdadero patrón oro de la DM2. En realidad, dada la sensibilidad y la especificidad de las pruebas, el valor que mejor se acercaría a este parámetro sería una combinación de las distintas pruebas, la GB, la HbA_{1C} y la SOG; pero, en ausencia de esto, la HbA_{1C} sería la prueba que mejor se adaptaría a esta posición.

Como **contras**:

1. La DM2 se define clínicamente por la elevación de la glucemia y no por la glucosilación de las proteínas.
2. La HbA_{1C} sería un mal indicador de la GPP, el estado más frecuente en el paciente con DM2, por encima de la GB y de la hiperglucemia aguda. A la vez, sería un mal indicador de la resistencia a la insulina y de la secreción de insulina, en comparación con la SOG.
3. La HbA_{1C} tiene una escasa sensibilidad en el diagnóstico de la DM2 y podría cambiar la epidemiología de la DM2.
4. Los niveles de la glucemia a las dos horas de la SOG y la HbA_{1C} son mejores predictores de la ECV que la GB. La ITG estrechamente relacionada con la ECV sólo

es detectable mediante SOG, y no por la HbA_{1C}.

5. Escasa estandarización de la HbA_{1C}.
6. La HbA_{1C} no puede utilizarse rutinariamente en todo el mundo, pues existen anomalías en las hemoglobinas de ciertas razas humanas que interfieren en los resultados, así como situaciones (uremia, embarazo, tabaquismo, malaria, etc.) que podrían afectarle.
7. La HbA_{1C} estaría influida escasamente por la VG (la HbA_{1C} refleja la exposición media de la glucemia).
8. La distinta susceptibilidad a la glucosilación de las hemoglobinas no es relevante para el diagnóstico.

9. No es útil emplear el mismo biomarcador para el diagnóstico y el seguimiento.
10. La determinación de la glucemia es más barata que la HbA_{1C}.

Como se ve, la misma razón sirve como pro y como contra de la utilización de la HbA_{1C} en el diagnóstico, y si bien la hiperglucemia sería necesaria para el diagnóstico de la DM2, en opinión de quien hace este resumen sería más importante fijarnos en lo que prevenimos (complicaciones) que en lo que dejamos de diagnosticar.

- Bonora E, Tuomilehto J. The pros and cons of diagnosing diabetes with A1C. *Diabetes Care* 2011;34 (Suppl 2):S184-90.

¿Influye la intervención en educación sanitaria en la diabetes gestacional?

La DG sigue siendo un tema controvertido. Se define como aquella diabetes que comienza en el embarazo y que cambia su condición tras el parto. Su incidencia es variable, pues va del 2 al 14% de las mujeres embarazadas, y su importancia radica en el riesgo que supone para el feto, al asociarse a distocias en el parto y a malformaciones congénitas. La patogénesis de la DG se encuentra en el antecedente de síndrome metabólico, el sobrepeso u obesidad y en el exceso en la ingesta de grasas saturadas. Por el contrario, el ejercicio físico disminuye el riesgo de DG. Por tanto, se sabe que las modificaciones higiénico-dietéticas están íntimamente relacionadas con la génesis de esta condición en las mujeres gestantes. El estudio que comentamos trata justamente de esto, de si el consejo sobre la dieta, el ejercicio y el control del peso dentro de las visitas rutinarias de la embarazada puede prevenir el desarrollo de la DG y de la macrosomía en el recién nacido.

Se trató de un estudio aleatorizado por grupos en clínicas de maternidad de 14 municipios de la región de Pirkanmaa, de Finlandia, con un mínimo de 14 partos anuales en cada una de ellas. Las 53 enfermeras que participaron introdujeron a mujeres entre 8 y 12 semanas de gestación entre el 1 de octubre de 2007 y el 31 de diciembre de 2008, y completaron el estudio al final de 2009 cuando estas mujeres dieron a luz. Como criterios de inclusión de las mujeres se contó con factores de riesgo del tipo: IMC superior a 25 kg/m², DG o signos de ITG, macrosomía

(> 4.500 g) en anteriores embarazos, antecedentes familiares de primer o segundo grado de DM1 o DM2 o edad superior a 40 años. La intervención se hizo desde la semana 8-12 hasta la semana 37 de gestación sobre la ganancia de peso, en forma de consejos dietéticos y de incremento del ejercicio físico. Se dividió a las mujeres según los consejos recibidos: un grupo con enfermeras que con un tiempo limitado (2 horas) dieron consejos genéricos y otro grupo donde se incluían consejos sobre actividad física (cuatro visitas) y dieta (tres visitas). En este grupo el mínimo de actividad física alcanzada fue el equivalente a 800 MET (*múltiples of resting metabolic equivalents*) y la dieta se mantuvo en un 25-30% de grasas, con menos de 10% de grasa saturada; y en un 5-10% de ácidos grasos poliinsaturados, con un máximo de un 10% de calorías en forma de sacarosa, y en un 25-30 g/día de fibra. Los dos objetivos primarios fueron la proporción de mujeres con DG según la SOG a las 26-28 semanas y el peso del recién nacido según la edad gestacional, y los recién nacidos con peso superior a 4.000 g o 4.500 g; y como objetivos secundarios, la ganancia materna de peso y la utilización de medicación antidiabética por las madres.

De 2.271 mujeres cribadas, 520 (22,9%) se incluyeron en el grupo de intervención (GI) y 496 (21,8%) en el GC. Al final 343 (66,0%) quedaron en el GI y 297 (59,9%) en el GC, aunque 81 (22,6%) del GI y 93 (31,3%) del GC tuvieron una SOG anormal entre las semanas 8 y 12 de gesta-

ción, por lo que fueron excluidas. Al final quedaron 219 (un 89,0% recibió intervención) en el GI y 180 (un 91,8% recibió intervención) en el GC. En ninguna de estas mujeres se constataron diferencias entre ambos grupos en los objetivos primarios a las semanas 26-28 de gestación, de modo que la proporción de DG entre ambos grupos no fue distinta: el 15,8% (34/216) de las mujeres del GI frente al 12,4% (22/179) del GC. Además de la ganancia de peso, la preeclampsia o la utilización de medicación antidiabética fueron parecidas.

La edad gestacional y los partos, por su parte, fueron similar entre ambos grupos (39,4619 frente a 39,6613 semanas), aunque el peso al nacer por edad gestacional y la longitud de los recién nacidos por edad gestacional fueron más bajos en el GI. Sin embargo, si se analiza por subgrupos, aquellas mujeres con mayor adherencia terapéutica en el GI disminuyeron el riesgo de DG frente al GC (el 27,3% frente al 33,0%, $p = 0,43$). Por esto, se concluye que la intervención es efectiva en controlar el peso de los recién nacidos y en su

longitud al nacer, pero en general no tuvo efecto en la prevención de la DG. Esto contrasta con los resultados del estudio HAPO, donde los niveles de glucemia estuvieron relacionados con la longitud del recién nacido al nacer. Con todo, se señala que el hecho de que la cantidad de mujeres incluidas fuera inferior a la necesaria en la hipótesis de detectar al menos un 40% de diferencia de DG entre los grupos, y la cantidad de mujeres excluidas a las 8-12 semanas excesivamente alta (el 23,6% en el GI frente al 31,3% en el GC), restó potencia al estudio. Queda claro, sin embargo, que la intervención activa sobre los estilos de vida influye en el peso al nacer, aunque no en la incidencia de DG, salvo en aquellas mujeres con mayor adherencia al cambio de comportamiento.

- Luoto R, Kinnunen TI, Aittasalo M, Kolu P, Raitanen J, Ojala K, et al. Primary prevention of gestational diabetes mellitus and large-for-gestational-age newborns by lifestyle counseling: a cluster-randomized controlled trial. *PLoS Med* 2011;8:e1001036.

¿Es útil la cronoterapia en el hipertenso diabético?

La utilidad de la cronoterapia no está del todo clara, y menos en los diabéticos. El estudio que comentamos nos plantea el problema del ritmo circadiano en la presión arterial, el momento de ingerir los antihipertensivos y su relación con la mayor o menor morbimortalidad cardiovascular.

Dan como ejemplo que los ARA II y los IECA ingeridos en la cena tienen mayor efecto nocturno, algo importante, pues existe la convicción de que la tensión media nocturna es mejor predictor de ECV que la diurna. Al mismo tiempo, la HTA nocturna es una característica de muchos diabéticos. El estudio de estas situaciones y su relación con el riesgo de padecer ECV mediante MAPA (monitorización ambulatoria de la presión arterial) no es fácil. El estudio MAPEC (Monitorización Ambulatoria para Predicción de Eventos Cardiovasculares) se diseñó para investigar si el tratamiento nocturno (*bedtime*) es mejor a efectos de control tensional y de RCV que el convencional diurno en DM2 en pacientes que toman más de un fármaco antihipertensivo.

El estudio se realizó en 448 (255 varones y 193 mujeres) hipertenso con DM2 españoles de

más de 18 años con un seguimiento entre seis meses y cinco años. Se trató de un estudio aleatorizado a recibir medicación antihipertensiva diurna (232) o nocturna (216). Todos ellos llevaron un Actigraph (Mini-Motion-Logger; Ambulatory Monitoring) en la muñeca, que midió la actividad física durante la MAPA de 48 horas y que corroboró los intervalos de reposo y actividad. Todo ello se programó junto con los controles analítico y de TA ambulatoria en un programa anual (en ciertos casos, más frecuentemente) o tras cambios de medicación. Los eventos registrados fueron muerte por cualquier causa, IAM, angina de pecho, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca, ictus, etc. A los 5,4 años los pacientes con medicación antihipertensiva nocturna mostraron una TA media nocturna menor y, aunque la TA media diurna fue similar entre ambos grupos ($p = 0,439$), el control de la TA ambulatoria fue superior (un 62,5% frente a un 50,9%; $p = 0,013$). Tuvieron, además, menor RCV que aquellos que la ingerían por la mañana (HR: 0,33 [IC al 95%: 0,21-0,54]; $p = 0,001$. En cuanto a la diferencias de eventos (91) entre los grupos, existió significación estadística (HR: 0,25 [0,10-0,61]; $p = 0,003$), y diferencias en las curvas de supervi-

vencia (Kaplan-Meier, *log-rank* 23,5; $p = 0,001$). Existió, por tanto, una reducción del RCV del 12% por cada 5 mmHg de descenso en la TA sistólica (TAS) nocturna ($p < 0,001$) durante el seguimiento. Se concluye que en aquellos pacientes con más de una medicación antihipertensiva la ingesta nocturna consigue mejor control tensional nocturno, mejor control de la TA ambula-

toria y menos ECV. Y, lo más importante, lo dicen investigadores españoles.

- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1270-6.

¿Se comporta la aspirina en prevención primaria de la misma forma según el tratamiento antidiabético recibido?

Las guías de práctica clínica están de acuerdo en que dosis bajas de aspirina (AAS) son efectivas en la prevención secundaria de ECV del diabético tipo 2; sin embargo, no están de acuerdo cuando se trata de prevención primaria, salvo en aquellos individuos de RCV alto, punto este que aún hoy es objeto de discusión.

El estudio Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) trial y el Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) trial evaluaron este último supuesto. El JPAD estudió a 2.539 pacientes con DM2 japoneses sin historia de ECV tratados con dosis bajas de AAS y demostró que dosis bajas de AAS reducían la ECV un 20%, pero sin encontrar significación estadística, habida cuenta de la escasa cantidad de eventos estudiados. De la misma forma, el POPADAD en 1.276 pacientes con DM2 y DM1 escoceses, por falta de ECV, tampoco llegó a conclusión alguna.

Dado que se sabe que los pacientes con DM2 evolucionados en tratamiento insulínico tienen mayor mortalidad que los que toman antidiabéticos orales, y éstos a su vez mayor que los que están tratados únicamente con dieta, pensaron que analizando estos subgrupos del JPAD las conclusiones relativas a la prevención primaria con la AAS podrían variar.

En el estudio JPAD los 2.539 pacientes DM2 sin ECV previa fueron aleatorizados en un grupo que tomaba AAS (dosis de 81 o 100 mg/día, 1.262) y otro que no la tomaba (1.277) durante un seguimiento de 4,4 años de media. De la población estudiada se analizaron los subgrupos según el tratamiento antidiabético: 326 con insulina, 1.750 con antidiabéticos

orales y 462 con dieta sola. La incidencia de eventos arterioscleróticos fue de 26,6, 14,6 y 10,4 por 1.000 personas/año, en insulina, antidiabéticos orales o dieta. La AAS no afectó a la incidencia de eventos arterioscleróticos en el grupo de la insulina (HR: 1,19, IC al 95%: 0,6-2,4) ni en el de los que tomaban antidiabéticos orales (HR: 0,84, IC al 95%: 0,57-1,24); no así, en cambio, en el grupo de dieta sola, que a pesar de ser el grupo con menos eventos redujo las tasas (HR: 0,21 [0,05-0,64]; *log-rank test*, $p = 0,0069$). En cuanto a los efectos secundarios en forma de sangrado, fueron muy bajos y parecidos entre los grupos que tomaban o no tomaban AAS.

Se concluye que, paradójicamente, el mayor riesgo de los pacientes con insulino terapia no disminuía con la AAS y sí, en cambio, en aquellos con dieta sola cuando su riesgo era menor. Hay que tener en cuenta, no obstante, la distinta edad y tipología de los diferentes grupos; mayor edad en los de con dieta sola, con más IMC, menor evolución de su DM2, y con mejor control glucémico y menos complicaciones que los que recibían insulino terapia. Esto lleva a especular que las dosis bajas de AAS serían más efectivas en estadios precoces de la enfermedad y que perderían efectividad con el paso de los años. Algo que contradice nuestras sospechas anteriores.

- Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Kanauchi M, Nakayama M, Uemura S, et al.; for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Differential effect of low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in diabetes management: a subanalysis of the JPAD trial. *Diabetes Care* 2011;34:1277-83.

¿Cuáles son los umbrales de tensión arterial en el diabético tipo 2?

Hace años que se postula que el límite de 130/80 mmHg de TA es el objetivo ideal alcanzable en el diabético hipertenso. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure recomendó 140/80 mmHg en individuos con HTA, pero intensificar hasta 130/80 mmHg en aquellos que además de HTA tuvieran otras condiciones como la diabetes, la enfermedad renal, etc. Estos argumentos han sido recogidos por otras guías de práctica clínica hasta nuestra fecha. Estudios recientes, como hemos dicho en otros comentarios, han puesto el dedo en la llaga sobre la inconveniencia del «cuanto más bajo mejor», al mostrar efectos no beneficiosos de este comportamiento. El ACCORD BP trial (ACCORD BP), por ejemplo, mostró que TAS de 120 mmHg o menos empeoran la ECV, aunque no así los AVC. Hay que recordar que en este estudio las tensiones finales en el grupo intensivo fueron de 119 mmHg y en el convencional de 133,5 mmHg.

El objetivo de este metaanálisis que comentamos fue evaluar qué umbrales de TA en la DM2 o en la ITG son más beneficiosos para prevenir las complicaciones macro y microvasculares de la DM2. Para ello se hizo una búsqueda en Pubmed, Embase y Central utilizando los términos «diabetes», «diabetes mellitus», «2 diabetes mellitus/IFG/IGT» desde 1965 hasta octubre de 2010 con la condición de ser *randomized controlled trials* (ECA) de más de un año de seguimiento, en ECA con al menos 100 pacientes y que hubieran llegado a alcanzar TAS de menos de 135 mmHg en el grupo intensivo y de menos de 140 mmHg en el convencional, y con diferencias de al menos 3 mmHg entre ellos; se excluyeron los ECA que no llegaran a esta diferencia de TA. Se evaluaron las complicaciones macro y microvasculares y los efectos adversos entre los dos grupos.

Se identificaron 1.330 ECA, aunque sólo 13 cumplieron los criterios de inclusión. Se incluyeron los pacientes con alteraciones glucémicas de The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) y, dentro del ACCORD, el ACCORD-Eye substudy. De los 13 ECA se estudiaron 37.736 pacientes, 19.042 (50,5%) en el grupo intensivo y 18.694 (49,5%) en el convencional, y se siguieron una media de $4,8 \pm 1,3$ años. Los

estudios DREAM y NAVIGATOR, que ya hemos comentado en otras ocasiones, incluyeron individuos sin DM2, pero con ITG.

El GI se asoció con una reducción de un 10% (*odds ratio* [OR]: 0,90; IC al 95%: 0,83-0,98) en todas las causas de mortalidad frente al convencional, pero la mortalidad cardiovascular (IAM, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, revascularización) no sufrió variación alguna, si bien es cierto que en los AVC existió una reducción del 17% en la OR en el GI, y que hubo mayor beneficio cuando la TAS fue inferior a 130 mmHg (algo ya observado en el ACCORD), con un descenso del 47% en la OR frente al GC. Y todo ello, sin embargo, con un incremento del 20% de los efectos secundarios graves.

En cuanto a las lesiones microvasculares, el control intensivo redujo la microalbuminuria *de novo* en un 17% de la OR frente al grupo convencional (OR: 0,83; IC al 95%: 0,77-0,89), con una tendencia parecida frente a la nefropatía (27%), y con mayores beneficios en valores inferiores a 130 mmHg, que llegaban a reducciones del 36% frente al GC. En cuanto a la retinopatía, no hubo diferencias entre los grupos (OR, 0,93; IC al 95% 0,83-1,05), y de la misma forma se comportó la neuropatía (OR: 1,26; IC al 95%: 0,98-1,62).

Se concluye que, salvo para la prevención del AVC, la teoría de cuanto más bajo mejor no se cumple en general en el aspecto macrovascular y sólo en el microvascular cuando se refiere a prevención renal, a la vez que se incrementan los efectos secundarios. El umbral de 130-135 mmHg en TAS sería un objetivo aceptable, pero no un dato inferior a este valor, ya que los riesgos de efectos adversos superarían los beneficios alcanzados por este nivel tensional.

En fin, que este metaanálisis se aproxima más a los postulados clásicos que a aquellos que entienden que no debe haber diferencias entre los diabéticos y el hipertenso normal.

- Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799-810.