

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

¿Previene la metformina los eventos cardiovasculares?

La metformina (MET) es nuestro antidiabético más popular; es bueno, bonito y barato. Con pocos efectos secundarios, además de controlar la glucemia sin producir hipoglucemias, es capaz de mejorar aspectos tan interesantes en el diabético como ciertos factores de riesgo cardiovascular (FRCV) (lípidos, tensión arterial [TA], peso, etc.). El United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) mostró que en pacientes con sobrepeso la utilización de la MET era capaz de reducir la morbimortalidad cardiovascular en comparación con otros fármacos andiabéticos. Sin embargo, los resultados cardiovasculares según los distintos estudios son heterogéneos, lo que se puede achacar a diversos factores relacionados con la población o el diseño del estudio en cada caso. Por este motivo se propusieron elaborar una metaanálisis que diera algo de luz en este sentido. Los dos metaanálisis anteriores al respecto (Selvin et al., Sáez et al.) no recogieron los estudios más novedosos, como el Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes (RECORD) (ya comentado en otras ocasiones).

Se hizo una búsqueda en Medline, Embase y la Cochrane Library de cualquier ensayo clínico aleatorizado (ECA) hasta el 31 de octubre de 2009 que contuviera la palabra clave «*metformin*». Como criterios de inclusión se introdujeron ECA que comparan la MET con placebo u otros fármacos hipoglucemiantes, o con no terapia farmacológica, con una duración mínima de 52 semanas. Todos ellos deberían incluir los eventos cardiocvasculares (ECV), definidos como infarto agudo de miocardio (IAM) fatal o no fatal, accidente vasculocerebral (AVC), enfermedad arterial periférica o muerte cardiovascular (MCV).

En total se seleccionaron 35 ECA con una duración media de 112 semanas (rango: 52-343) con 7.171 pacientes tratados con MET y 11.301

como comparadores, que dieron como resultado 451 y 775 ECV, respectivamente. Tras excluir los ECA que no contabilizaban los eventos (15), se analizaron 12 que contaron con 5.455 y 8.996 pacientes, respectivamente, contabilizando de esta forma 451 y 775 ECV, respectivamente.

El análisis demostró una asociación entre la MET y la reducción de los ECV frente al placebo o con la falta de terapia farmacológica; sin embargo, no hubo efectos sobre otros comparadores farmacológicos. De manera sorprendente, con nuestra malograda rosiglitazona (dos estudios) la *odds ratio* (OR) fue de 1,06 (0,87-1,28) ($p = 0,57$).

Al parecer, la MET reduce la morbilidad cardiovascular sólo en los estudios con pacientes menores de 30 años o mayores de 65, en aquellos estudios de mayor duración o si en los ECA existe mayor proporción de mujeres.

No hubo efectos significativos en la incidencia de IAM, AVC o insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), en ocho, cinco y seis ECA, respectivamente. Y la MET incrementó la mortalidad en dos ECA cuando se le añadieron sulfonilureas (SU) en comparación con la SU sola.

Concluyen que, según este metaanálisis, la acción de la MET a nivel cardiovascular no añadiría mayor efecto que el puramente del control glucémico, pues su efecto protector desaparece cuando lo comparamos con otros hipoglucemiantes, o no tendría acción cuando se utiliza en no diabéticos, lo que no deja de ser un jarro de agua fría sobre nuestras convicciones cimentadas a partir del estudio UKPDS. Un estudio este en el que la población diabética introducida había sido recientemente diagnosticada (lo que es un factor diferencial, en mi opinión, importante).

- Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and

mortality: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(3):221-8.

¿Mejora un programa educativo la coste-efectividad de la automonitoreización glucémica?

El tema de la automonitoreización glucémica (AMG) sigue levantado ampollas en relación con su coste-efectividad y eficacia. El estudio que comentamos se plantea la eficacia que tiene utilizar esta técnica en la consecución del objetivo de alcanzar un buen control metabólico, pues, como señala éste y todos conocemos, los datos actuales no son concluyentes ni en un sentido ni en el otro; unos datos inconsistentes que se achacan a los distintos diseños y a la diferente selección de la población estudiada (no se distingue el grado de control metabólico de la población, por ejemplo), la distinta educación diabetológica, la adherencia terapéutica, etc.

Por todo ello, no es lo mismo enmarcar la AMG dentro de un programa educativo (que proponen) que no hacerlo. Esto lleva a estos investigadores a hacer una evaluación de una intervención en este sentido sobre el control glucémico en pacientes sin tratamiento insulínico y compararlos con pacientes con el tratamiento habitual. Para ello plantean un programa educativo, el Structured Testing Program, que duró 12 meses, a partir del que se hizo una aleatorización por grupos, comparando pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sin tratamiento insulínico poco controlados (hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] mayor de 7,5%) que utilizaban la AMG planificada junto con la atención educativa *ad hoc* y otro grupo en el que hubo visitas educativas protocolizadas, sin entrar en el tema de las tiras de glucemia ni el autoanálisis glucémico.

Los pacientes seleccionados con DM2 eran mayores de 25 años, con HbA_{1c} 7,5-12,0%, tratados con dieta, ejercicio, medicación oral o incretín-miméticos inyectables.

El estudio duró 12 meses, en los que se practicaron visitas de seguimiento los meses 1, 3, 6, 9 y 12. Ambos grupos recibieron tiras reactivas y medidores (Accu-Chek Aviva Meter System; Roche Diagnostics) y fueron instruidos en su uso. Sin embargo, los del grupo de intervención recibieron educación sobre la utilización del medidor de glucemia, instrucciones de cómo detectar problemas, cómo solucionarlos,

sobre cambios en su actividad física, las comidas, etc. Los del grupo control no recibieron básicamente formación en relación con la AMG.

Se captaron 34 consultas médicas, de las que 13 fueron grupo control y 21 grupo de intervención. De los 770 pacientes inicialmente captados, sólo 499 cumplieron los criterios de inclusión, con lo que al final quedaron 483 (grupo control, n = 227; grupo de intervención, n = 256). En los 12 meses no hubo hipoglucemias (glucemia inferior a 70 mg/dl) destacables entre los grupos (1,9% en el grupo control y 1,8% en el grupo de intervención). En relación con la HbA_{1c}, hubo reducciones significativas de este parámetro; sin embargo, en el grupo de intervención los descensos fueron mayores: 21,2% (0,09) frente a 20,9% (0,10), p = 0,04; y mayores en aquellos pacientes del grupo de intervención con más adherencia a la intervención.

También el grupo de intervención mostró unas glucemias medias pre y posprandiales en todas las comidas más reducidas que el grupo control y hubo menores excursiones glucémicas (menor variabilidad) en un grupo que en el otro. Por otro lado, la frecuencia en las determinaciones de la AMG fue significativamente más baja en el grupo de intervención que en el grupo control.

Se concluye que un programa estructurado sobre la AMG contribuye a mejorar el control metabólico en los pacientes con DM2 en tratamiento no insulínico, en comparación con aquellos que no recibieron esta intervención. Existieron reducciones de la HbA_{1c} de un 0,9% en general por el solo hecho de tener disponibles las tiras glucémicas y mayores reducciones en los que hicieron este programa *ad hoc*.

Se echa en falta en este estudio un tercer brazo de control que con los mismos criterios de inclusión no recibiera información alguna con el que comparar, pues las conclusiones, aunque significativas, son discretas y permiten sugerir, pero no afirmar, que la técnica en sí sería más eficaz y coste-efectiva con un programa estructurado *ad*

hoc. Con todo, es un espaldarazo al autoanálisis glucémico en los DM2 en tratamiento oral.

- Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsovsky Z, et al. Structured

self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care* 2011;34:262-7.

¿Es efectiva la intervención telefónica en el control metabólico del diabético?

La intervención telefónica como ayuda a la hora de mejorar el autocuidado y los resultados intermedios del diabético no está muy extendida. Los estudios hasta el momento se han ceñido a llamadas de recuerdo automatizadas con enfermeras, llamadas de seguimiento, etc., como una forma de aumentar la adherencia al tratamiento.

El estudio Improving Diabetes Outcomes evalúa el efecto de una intervención telefónica o de una intervención mediante un impreso específico sobre los niveles de HbA_{1c} y la adherencia al tratamiento. Se trata, por tanto, de un estudio aleatorizado de intervención sobre el comportamiento, que compara la efectividad de una intervención telefónica con una clásica impresa (que actúa como control) en el Einstein Diabetes Research and Training Center, en colaboración con el Union/Employer Jointly Sponsored Health Benefit Plan, en idiomas inglés o español y sobre individuos mayores de 30 años que utilizaban al menos un antiabético oral un año antes del estudio y con una HbA_{1c} mayor de 7,5%.

Todos los participantes pudieron recibir diez llamadas telefónicas en intervalos de 4-6 semanas de su educador tras un año de intervención educativa. Los educadores habían sido entrenados y supervisados por una enfermera educadora. Las llamadas iban dirigidas a detectar las necesidades, sobre todo con la medicación, los cambios de estilo de vida, la dieta y el ejercicio físico, estableciendo objetivos, instruyendo sobre habilidades, planificando, etc., en definitiva, aumentando su capacitación (*empowerment*).

Se determinaron los cambios en el control metabólico (HbA_{1c}) antes y tras la intervención mediante tiras reactivas y aparatos de química seca. Además, se determinó la adherencia al tratamiento mediante sistemas de contabilización del número de pildoras dispensadas por farmacia o disponibles por día, aplicando una ratio de

complimentación (MPR) por cada paciente, y mediante encuestas aplicadas por vía telefónica (The four-item Morisky Self-Reported Medication-Taking Scale o The Summary of Diabetes Self Care Activities scale [SDSCA], etc.).

De 4.548 individuos previamente candidatos, 4.021 fueron excluidos (45% rehusaron), y al final quedaron 526 con una HbA_{1c} media de 8,6% que fueron aleatorizados en los grupos. La HbA_{1c} del grupo telefónico (228) presentó un descenso medio de $0,23 \pm 0,11\%$, comparado con una elevación del $0,13 \pm 0,13\%$ de los 216 del grupo del impreso. Tras ajustar todos los factores concurrentes (edad, sexo, insulino terapia, etc.), la diferencia de HbA_{1c} entre grupos fue de 0,40% (intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,10-0,70, $p = 0,009$).

La evaluación de la adherencia mediante la MPR mostró más de un 20% de mejoría estadísticamente significativa. Otros ítems secundarios (SDSCA) mostraron mejorías en el número de días de comidas saludables, de ejercicio físico mayor de 30 minutos y de horas de televisión. Si bien es cierto que los cambios de ésta no estuvieron relacionados con los descensos de la HbA_{1c}, la MPR relacionada con farmacia sí que estuvo significativamente asociada ($p = 0,01$) con las variaciones de la HbA_{1c}.

Todo ello indica que un programa de intervención telefónica personalizado con personal entrenado es capaz de mejorar (modestamente) el control metabólico (HbA_{1c}), en comparación con una intervención mediante impresos exclusivamente. A más llamadas telefónicas, más mejoría de la HbA_{1c}.

En fin, un modesto estudio, en un medio completamente distinto al nuestro y con pacientes diversos, que demuestra lo conocido, pero no suficientemente demostrado, de que la insistencia telefónica dentro un programa estructurado

con educadores en diabetes es capaz de mejorar los objetivos metabólicos de nuestros diabéticos. Sin embargo, cabría analizar la coste-efectividad de la medida, dados los esfuerzos invertidos y los modestos resultados encontrados.

- Walker EA, Shmukler C, Ullman R, Blanco E, Scollan-Koliopoulos M, Cohen HW. Results of a successful telephonic intervention to improve diabetes control in urban adults: a randomized trial. *Diabetes Care* 2011;34:2-7.

¿Existe alguna relación entre la vitamina D y la diabetes mellitus?

La vitamina D es conocida por sus efectos óseos, pero también extraóseos, entre los que se encuentra su acción pancreática y sobre la secreción insulínica, de tal modo que existen algunos estudios y un metaanálisis que relacionan su «insuficiencia» con el riesgo de padecer DM2 o síndrome metabólico, aunque los datos no son concluyentes. Como contrapunto, existen otros ocho ECA que muestran que la suplementación con vitamina D3 no afecta a la glucemia o al posible desarrollo de DM2. Y el Nurses' Health Study no encontró en general relación entre la ingesta de vitamina D3 y la incidencia de DM2, pero el grupo que ingirió 1.200 mg de calcio y 800 IU de vitamina D (1,3% de la cohorte) tuvo un menor riesgo de DM2 cuando se la comparó con ingestas de 600 mg de calcio y 400 IU de vitamina D3.

En efecto, teóricamente la vitamina D puede influir en la evolución de la DM2 por el hecho de que existen receptores activos de ésta en las células b-pancreáticas, a la vez que in vitro se ha demostrado que influyen en la insulinosensibilidad y en la insulinosécración.

El objetivo de este estudio fue analizar si existía una relación entre 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y el riesgo de diabetes en una cohorte de mujeres posmenopáusicas que participaban en el estudio Women's Health Initiative (WHI). O sea, se trata de un estudio *post hoc* de los estudios caso-control incluidos en el WHI (1993-98), en mujeres posmenopáusicas de 50-79 años que tras 1-2 años de participar en estudios de tratamiento hormonal sustitutivo o de modificación dietética (36.282) fueron enroladas en un ensayo sobre suplementación de calcio y vitamina D.

Las 5.140 mujeres fueron aleatorizadas a recibir placebo o carbonato de calcio 1.000 mg más 400 IU de 25(OH)D (sin pasar de 1.000 UI/día) diariamente. Se identificaron los casos de fractura de cadera hasta agosto de 2004, se definió el caso de diabetes, la actividad física según los METs (uni-

dad de consumo de O₂ en ml/min por kg. de peso)-horas/semana gastados, la enfermedad cardiovascular y las concentraciones de 25(OH)D.

De las 5.140 mujeres, 1.263 (25%) tuvieron niveles de 25(OH)D de 34,7 nmol/l, 2.741 (53%) 50 nmol/l y 317 (6,2%) debutaron como diabéticas durante los 7,3 años. La ingesta de vitamina D y calcio fue parecida en las mujeres con y sin diabetes, independientemente de su lugar de residencia, insolación, etc. No existieron diferencias entre las del grupo de intervención y placebo en este aspecto.

Por otra parte, al ajustar variables como índice de masa corporal (IMC), hipertensión arterial (HTA), consumo de fibra, de magnesio, actividad física, etc., no se encontró asociación entre los cuartiles según la 25(OH)D y la incidencia de diabetes (OR: 1,01, p por tendencia = 0,94) ni hubo asociación lineal entre ésta y el riesgo de diabetes utilizando puntos de corte en esta variable continua (incrementos de 5 nmol/l).

Se concluye, por tanto, que no existe asociación entre los niveles de 25(OH)D en el suero y la incidencia de diabetes durante siete años en una cohorte multiétnica de más de 5.000 mujeres posmenopáusicas. Esta falta de asociación no se observó ni siquiera en el subgrupo de mujeres obesas.

Dicho de otra manera, la suplementación de carbonato de calcio 1.000 mg más 400 IU de 25(OH)D no redujo el riesgo de desarrollar diabetes en los siete años que duró el estudio.

La *hazard ratio* (HR) por caso incidente de DM2 asociado a dicha suplementación de calcio 1.000 mg más 400 IU 25(OH)D fue de 1,01 (IC 95%, 0,94-1,10). Con todo, y como señalamos al principio con el Nurses' Health Study, ¿cuáles hubieran sido los resultados con dosis superiores a 1.000 UI/día? Pues no lo sabemos.

- Robinson JG, Manson JE, Larson J, Liu S, Song Y, Howard BV, et al. Lack of association between

25(OH)D levels and incident type 2 diabetes in older women. *Diabetes Care* 2011;34(3):628-34.

¿Se puede apretar el dedo y utilizar la segunda gota para medir la glucosa capilar?

En un comentario anterior ya hablamos de la importancia de la educación diabetológica en la AMG mediante tiras reactivas. Otro aspecto, sin embargo, del que no se habla nunca es la importancia de utilizar la primera o la segunda gota de sangre en la AMG. Las guías de la American Diabetes Association (ADA), por ejemplo, recomiendan utilizar la primera gota de sangre tras lavarse las manos.

Los estudios al respecto son muy limitados (sólo dos), uno en 53 y otro en 25 voluntarios, y no encuentran diferencias significativas, aunque éste último sí mostró diferencias cuando se manipulaba fruta antes de la punción.

La realidad es que, como muestra este trabajo, existen recomendaciones diversas al respecto que pueden ser causa de resultados distintos; así, desde utilizar la primera gota tras lavarse las manos con agua y jabón y desinfectar el dedo, a utilizar la segunda gota tras el mismo procedimiento, o utilizar la segunda gota sin lavarse las manos. Y en todos ellos se recomienda no apretar el dedo, pues esta maniobra podría influir en la concentración de glucosa capilar.

La realidad es que en nuestro medio se hace desinfectando con alcohol y apretando el dedo, maniobra cuya trascendencia desconocemos.

Por todo ello, este trabajo es muy interesante, pues se cuestiona sobre las variaciones en la glucosa capilar (más de un 10% de variación), según se utilice la primera o la segunda gota, y todo ello en situaciones diversas: 1. sin lavarse las manos, 2. después de manipular fruta (manzana o plátano), 3. después de lavarse los dedos tras haber tocado fruta, y 4. después de aplicar diferentes presiones sobre el dedo (apretar para sacar la gota).

Se trata de un trabajo realizado en Holanda sobre pacientes diabéticos mayores de 18 años tratados con insulina, de un departamento de medicina interna de Isala Clinics, en Zwolle (Países Bajos), entre septiembre de 2009 y febrero de 2010.

Se midieron las concentraciones de glucemia capilar en dos gotas consecutivas de sangre, medidas en las cuatro circunstancias anteriormente señaladas. Salvo en la cuarta situación, específica, en el resto no se hizo presión sobre los dedos para obtener la gota de sangre. En esa situación se utilizó un manguito de un manómetro de presión arterial alrededor de la falange del dedo medio hasta llegar a la presión de 240 mmHg, o en el dedo anular hasta los 40 mmHg, y tras ello se realizó la punción. La concentración de glucemia media se obtuvo de la media del resultado de la primera y la segunda gota, que se utilizó como valor control en cada situación. Para ello se utilizó el sistema Accu-Chek Compact y un manómetro Speidel-Keller con un manguito neonatal.

Se consideraron relevantes en este estudio variaciones en la glucosa capilar iguales o mayores del 10% o una diferencia de 0,82 mmol/l, aunque variaciones de 4,2 mmol/l fueron consideradas clínicamente relevantes.

Se estudiaron 123 pacientes DM1 y se encontró un 2-4% de variación en aquellos en los que la medida con la segunda gota fue igual o mayor del 10% que la primera:

- Si no se lavaban las manos, hubo al menos un 10% de diferencia comparado con el control en relación con la medida de la primera y la segunda gota, encontrándose en el 11% ($p < 0,001$) y el 4% ($p < 0,001$) de los participantes, respectivamente.
- Si se exponían a tocar fruta antes, se encontró un 10% o más de concentraciones de glucosa en la primera gota en el 88% de los pacientes ($p < 0,001$), comparado con el control. En el 11% de los casos la concentración de la segunda gota fue un 10% más alta que en el control ($p < 0,001$).
- Si se procedía a lavarse las manos tras manipular fruta, se encontró que un 4% ($p < 0,001$) y un 5% ($p = 0,189$) de los estudiados mostraron diferencias superiores al 10% en las concentraciones de glucosa en comparación con el control.

- En cuanto a las diferentes presiones sobre el dedo, muestra que la concentración de glucosa se incrementa cuando la presión crece. Con presiones de 40 mmHg se observan diferencias de un 10% con comparación con los controles en la primera y segunda gota en el 5% ($p = 0,055$) y el 10% ($p = 0,009$) de los participantes, respectivamente. Con 240 mmHg se produce en el 12% ($p = 0,018$) y el 13% ($p = 0,217$) de los participantes.

Concluyen que la primera gota puede utilizarse para automonitorizarse la glucosa, pero sólo después de lavarse las manos y secárselas bien. En caso

de no lavarse las manos, se puede utilizar la segunda gota, siempre que no se haya manipulado fruta antes, sin que importe qué dedo se utilice y evitando siempre presionar el pulpejo (da lecturas engañosas). Sin embargo, esta última recomendación no se correspondería con el sistema que habitualmente utilizamos de presionar el dedo para sacar la sangre, aunque al parecer no había otra forma de estudiarlo. De ponerse alcohol nada se dice.

- Hortensius J, Slingerland RJ, Kleefstra N, Logtenberg SJ, Groenier KH, Houweling ST, et al. Self-monitoring of blood glucose: the use of the first or the second drop of blood. *Diabetes Care* 2011;34(3):556-60.

¿Existen diferencias en los resultados y los costes sanitarios en la aplicación de las guías de práctica clínica en el diabético?

Las guías de práctica clínica (GPC) son unas herramientas que ayudan a condensar la evidencia científica y a hacerla llegar a los clínicos en forma de recomendaciones según sus niveles de evidencia. Son un método eficaz para contener la variabilidad asistencial y los costes sanitarios al aumentar la coste-eficacia del sistema sanitario. Sin embargo, el crecimiento de las GPC ha sido imparable y no todas ellas tienen los mismos objetivos ni están dirigidas al mismo tipo de población, y muchas veces no tienen la misma calidad. Un ejemplo es el tratamiento del riesgo cardiovascular que hacen las distintas GPC disponibles, con diferencias en los umbrales a partir de los cuales se tienen que tomar las decisiones clínicas o introducir la medicación, que no siempre están en consonancia con la evidencia científica disponible hasta el momento. Un ejemplo paradigmático son los niveles del colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) o de la TA, por ejemplo, a partir de los cuales se ha de empezar a medicar un paciente con DM2.

La falta de transparencia en la metodología y los posibles conflictos de interés con que se hacen las guías han sido un tema criticado, pues pueden tener una repercusión directa en las recomendaciones. Todo ello hace que sorprendentemente haya una gran variabilidad en las guías de que actualmente se dispone internacionalmente. De modo que este trabajo se plantea comparar las distintas GPC sobre el manejo de la HTA y de la hiperlipemia (HLP) en pacientes con DM2 y demostrar qué resultados generarán los cambios en las recomendaciones de és-

tas utilizando un modelo de Markov en DM2 (la historia natural del paciente con DM2, considerando el control glucémico [HbA_{1c}], la HTA y la dislipemia) relacionando con la prevención primaria, y todo ello con la probabilidad de presentar una enfermedad coronaria o un AVC, calculando su riesgo absoluto y el número de pacientes a tratar (NNT), y a la sazón el coste esperado por evento evitado. Para el tratamiento de la HLP se consideró el tratamiento con estatinas en primer lugar, seguido de los fibratos; para la HTA, el tratamiento mediante tiazidas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, betabloqueantes e inhibidores de los canales del calcio. Asumiendo un número similar de tasas de efectos secundarios en todas las GPC y una adherencia óptima en todos los pacientes, se evaluó el impacto en la población norteamericana utilizando los precios actuales de los medicamentos en Estados Unidos (2009 Red Book Average Wholesale Prices) y la base de datos del Mayo Clinic Diabetes Electronic Management System Data Set (663 pacientes entre 1997-2006), con los que se hicieron las estimaciones de los parámetros. Las tasas de ECV o de AVC se calcularon a partir del UKPDS, y la probabilidad de muerte por otras causas a partir de las tablas del National Center for Health Statistics. Con todo ello se calculó en dicha cohorte el efecto de cada una de las intervenciones farmacológicas sobre los FRCV. Se valoraron las GPC tales como el Adult Treatment Panel (ATP) II y III, los docu-

mentos sexto y séptimo del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment, of High Blood Pressure, y las GPC canadiense, de las sociedades europea, británica y australiana para el tratamiento de la HLP y la HTA.

De todas ellas se midieron las probabilidades de ECV y de AVC, los NNT por esperanza de vida (entre 40 y 80 años o muerte) y el número de eventos evitados por cada 1.000 pacientes tratados. Tras ello, se mostró que la probabilidad de tener un evento fue del 68,5% en los varones y del 54,5% en las mujeres; a partir de aquí hubo pequeñas diferencias (2,1% en varones y un 2,2% en mujeres) en los NNT y en el coste de los medicamentos, según las distintas GPC. La evaluación del control intensivo de la TA al modo del Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) mostró un impacto pequeño en el tratamiento. Concluyen que la aplicación de las distintas GPC en la HLP y la HTA en el diabético tiende a tener la misma efectividad en todas ellas, y que las GPC americanas son las más eficientes comparadas con las otras, lo cual explican por los objetivos lipídicos propuestos. Existen pocas variaciones entre las distintas GPC en la HTA; las diferencias achacadas se deben al distinto manejo de la dislipemia. Del mismo modo, aplicando los costes por medicación según Estados Unidos, no existen cambios en su eficiencia.

Lo más importante estaría en las diferencias derivadas de considerar la DM2 como un equivalente coronario (GPC ATP III), de tal modo que disminuiría la probabilidad de tener un ECV en un 1,8% en los varones y en un 1,9% en las mujeres, pero a costa de aumentar el coste económico de la estrategia. De la misma forma, la simulación del tratamiento intensivo sugerido en el ACCORD generaría pequeños beneficios y aumentaría de manera importante los costes. Concluyen que entre las distintas GPC existen diferencias significativas básicamente en los costes, pero no en los resultados, de tal modo que tratar a un millón de varones con DM2 según GPC (australiana frente a estadounidense) se traduce en diferencias importantes en los costes con diferencias mínimas en los resultados en la salud. En cuanto al tratamiento de la HLP, la GPC de Nueva Zelanda sería la más eficiente, mientras que el ATP III la que menos, según se considere o no la DM2 como un equivalente coronario. Con todo, no hay que olvidar que las conclusiones se deben a un estudio estadístico simulado en situaciones ideales, donde no hay variaciones de cumplimiento terapéutico, efectos adversos, etc.; por tanto, la realidad incluso puede ser mayor.

- Shah ND, Mason J, Kurt M, Denton BT, Schaefer AJ, Montori VM, et al. Comparative effectiveness of guidelines for the management of hyperlipidemia and hypertension for type 2 diabetes patients. PLoS One 2011;6(1):e16170.

¿Puede la glimepirida prevenir la diabetes en prediabéticos?

Es conocida la implicación de los estilos de vida y de ciertos fármacos antidiabéticos en el retraso o la prevención de la DM2. Así, la metformina (MET) y la rosiglitazona lo han demostrado, pero otros como la nagletinida, según comentamos en reseñas anteriores de otros números de esta revista, no. En relación con los secretagogos, las metiglinidas con el estudio NAVIGATOR no demostraron que pudieran retrasar el debut de la DM2 en intolerantes a la glucosa (ITG), pero faltaba saber cómo se comportaban las sulfonilureas (SU), pues las evidencias hasta el momento no eran concluyentes.

El estudio que comentamos, Nepi ANtidiabetes StudY, es un ECA a doble ciego que evaluó si añadir una dosis baja de SU (1 mg de glimepirida; Amaryl®) a los cambios en los estilos de vida en

288 pacientes con síndrome metabólico, o un familiar de primer grado con DM2 o con glucosa basal alterada definida por dos resultados positivos (5,6-6,0 mmol/l), permitía retrasar el inicio de la DM2 en 23 centros de Atención Primaria. Se excluyeron aquéllos con algún ECV previo durante los últimos 12 meses. Los pacientes fueron tratados con glimepirida (138) o placebo (136) durante cinco años o hasta que debutaron como diabéticos. Se definió la DM2 como dos valores consecutivos superiores o iguales a 6,1 mmol/l.

Los resultados fueron bastante similares en ambos grupos. De los participantes, 71 interrumpieron el tratamiento prematuramente y 96 pacientes debutaron como DM2, 41 (30,1%) en el grupo de glimepirida y 55 (39,9%) en el de placebo. La tasa

de conversión durante los cinco años fue del 9,8% (1,96% por año), con una menor conversión en el grupo de la glimepirida, pero sin significación estadística (0,072). La tasa de conversión en el grupo de la glimepirida se redujo un 36% tras los cinco años; sin embargo, todo ello sin significación estadística (OR: 0,739, $p = 0,151$). Cabe destacar que los niveles de proinsulina, HbA_{1c} y proteína C reactiva fueron más altos en el grupo de la glimepirida que en el de placebo.

Se concluye que, aun existiendo una diferencia de un 10% en las tasas de conversión entre los grupos, estos resultados no avalan la recomendación de añadir dosis bajas de SU, o concretamente de glime-

pirida, a los estilos de vida como estrategia para prevenir o retrasar el debut de la DM2 en individuos genéticamente predispuestos. La importancia, en mi opinión, se encuentra en realizar un estudio en pacientes prediabéticos con glucosa basal alterada (GBA) y no, como es habitual, en ITG, y que la molécula consiguiera retrasar, aunque no significativamente, la DM2. Lo que inquieta es la alta tasa de abandonos.

- Lindblad U, Lindberg G, Månsson NO, Ranstam J, Tyrberg M, Jansson S, et al. Can sulphonylurea addition to lifestyle changes help to delay diabetes development in subjects with impaired fasting glucose? The Nepi ANtidiabetes Study (NANSY). *Diabetes Obes Metab* 2011;13:185-8.

El ACCORD a los cinco años; se mantienen los resultados, aun igualándose los objetivos metabólicos

La relación entre la glucemia y el riesgo cardiovascular no es un asunto totalmente dilucidado, aunque existen estudios que indiquen esta asociación. El estudio ACCORD se diseñó para comparar dos ramas, una de tratamiento convencional (HbA_{1c}: 7-7,9%) y otra de tratamiento intensivo (HbA_{1c} inferior a 6%) en la reducción de los ECV en DM2 mayores, evolucionados (más de 10 años de evolución), con elevado riesgo cardiovascular y HbA_{1c} superior a 7,5%. Es conocido que antes de la finalización del estudio (a los 3,5 años, en febrero 2008) se recomendó su suspensión por motivos de seguridad, al aumentar la mortalidad en el brazo intensivo. Se achacó primariamente la causa al aumento de las hipoglucemias en el brazo intensivo, aunque posteriores *post hoc* del estudio analizando detenidamente esta causa no lo dejaron tan claro.

En este estudio se muestran los cambios sucedidos en los resultados tras los 17 meses posteriores, es decir, a los cinco años, con 3,7 años de intervención previos. En este último período el objetivo del brazo intensivo (HbA_{1c}: 6,4%) pasó a ser el del estándar (HbA_{1c}: 7,5%), al finalizar el estudio; además de intervenir en el control lipídico y tensional estricto en ambos brazos, hasta junio de 2009. Los objetivos principales fueron los ECV (IAM, AVC, MCV) y secundarios (muerte por cualquier causa). Se han publicado en otros documentos los efectos microvasculares al final de dicho período.

Al finalizar el estudio la HbA_{1c} media del brazo intensivo fue de 7,2%, y la del convencional de 7,6%; los porcentajes de medicación fueron simila-

res en ambos grupos y las tasas de IAM no fatal fueron más bajas en el grupo de tratamiento intensivo que en el convencional: 1,18% frente a 1,42%; HR: 0,82 (IC 95%: 0,70-0,96, $p = 0,01$), al tiempo que las tasas de muerte no cardiovascular no fueron significativas: 0,74% frente a 0,57%; HR: 1,29% (IC 95%: 1,04-1,60; $p = 0,07$), y parecidas a las obtenidas en el período de transición de objetivos. Del mismo modo, si en el período de transición las tasas de muerte fueron un 21% más altas en el grupo intensivo que en el convencional, fueron del 19% al final del estudio, sin que hubiera diferencias destacables en cuanto a las causas de muerte.

Se observa que la intervención intensiva genera más muertes que la convencional y que se mantiene con el tiempo, aun igualando los objetivos metabólicos. Sin embargo, al igualarse las tasas de hipoglucemias graves en el período transicional, este hecho no explica que sea la causa principal que distinga un grupo de otro en el período pretransicional, como tampoco lo explicarían los niveles de HbA_{1c} o la proporción de fármacos, que en ambos tienden a igualarse. ¿Será la consecuencia de la interacción de distintos factores, que en solitario no muestran diferencias? O, como se intuye en la discusión, ¿la distinta combinación de fármacos entre una rama y otra pudiera ser la variable confusora que mantuviera los resultados?

- ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-28.

¿Cuál es el umbral óptimo de hemoglobina glucosilada a partir del cual los beneficios superan a los inconvenientes en el diabético tipo 2 evolucionado?

Los últimos estudios sobre el tratamiento intensivo de la glucemia han puesto el dedo en la llaga sobre el hecho de que más no siempre es mejor en el diabético; de que, aunque el buen control glucémico es capaz de disminuir la mortalidad cardiovascular y las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, etc.), existen varios estudios recientes que han demostrado en diabéticos evolucionados que el control estricto no mejora el riesgo cardiovascular e incluso puede empeorarlo. Sabemos que el umbral del 7% en la HbA_{1c} sería el límite a partir del cual aumentan todos los riesgos en el diabético y que no conviene rebasar según las principales GPC. En este aspecto, el año 2008 marcó un antes y un después, pues tres estudios importantes con brazos de control intensivo y HbA_{1c} inferiores a 7% no demostraron mejoría en el riesgo cardiovascular en ese tipo de pacientes. Para consolidar estas conclusiones, a final de 2008 se propusieron realizar un metaanálisis, que ahora comentamos, que incluyera los principales estudios hechos hasta el momento y que relacionara el nivel de la HbA_{1c} con las complicaciones vasculares en DM2. Para ello hicieron una búsqueda en Medline, Embase (desde 1980 a finales de 2008) y la Cochrane Library (4-2008), utilizando palabras clave y siguiendo los criterios de que fueran ECA, que compararan dos brazos, uno de tratamiento intensivo (HbA_{1c} < 7,0%) y otro convencional (7,0-7,9%), sobre los ECV en DM2. El objetivo principal fue determinar los eventos macrovasculares (enfermedad coronaria, AVC y vasculares periféricos). De los 797 estudios identificados, 789 fueron rechazados por no cumplir los criterios de inclusión, de tal modo que sólo se incluyeron ocho, si bien es cierto que para determinar los ECV y los AVC se utilizaron sólo tres estudios y dos para la enfermedad arterial periférica. En el primer caso no hubo diferencias entre ambos brazos: RR: 0,96 (IC 95%: 0,92-1,02); y en el

segundo tampoco: RR: 0,91 (IC 95%: 0,80-1,04). En cuanto a la mortalidad por cualquier tipo de causa (tres estudios), tampoco hubo diferencias: RR: 1,02 (IC 95%: 0,81-1,29). A nivel microvascular, por su parte, y dejando al margen los resultados del ACCORD del año pasado (no tenidos en cuenta, dado que este metaanálisis es anterior), se basaron sólo en dos estudios y no encontraron diferencias significativas: RR: 1,06 (IC 95%: 0,75-1,51). Las hipoglucemias (tres estudios), como era conocido, fueron más frecuentes en el brazo intensivo que en el convencional: RR: 2,34 (IC 95%: 1,64-3,35). Si los umbrales de la HbA_{1c} se encontraban entre 7,0-7,9%, se producía una mejoría microvascular (nefropatía: RR: 0,43, IC 95%: 0,28-0,65, retinopatía: RR: 0,68, IC 95%: 0,51-0,90) sin aumento del riesgo de hipoglucemia, aunque sin influencia en los eventos macrovasculares (cinco estudios, RR: 0,98, IC 95%: 0,84-1,14). Este metaanálisis tiene el valor de distribuir los resultados en dos subgrupos de tratamiento intensivo, el menor de 7% y el de 7,0-7,9% de HbA_{1c}, y a pesar de ello, demuestra que no existe mejoría macrovascular alguna en el diabético evolucionado, a la vez que existe un aumento del riesgo de hipoglucemias cuando la HbA_{1c} es < 7%. Cuando los objetivos los fijamos entre 7-7,9%, sí que se observan beneficios microvasculares, aunque no macrovasculares, sin aumentar el número de hipoglucemias graves. Esto demostraría que este intervalo, entre 7-7,9%, sería el objetivo que deberíamos plantearnos en pacientes con una DM2 consolidada y riesgo cardiovascular, lo que haría replantear los objetivos de las GPC en este tipo de pacientes.

- Ma J, Yang W, Fang N, Zhua W, Wei M. The association between intensive glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:596-603.

¿Puede la hemoglobina glucosilada ser un factor predictor de diabetes en el futuro?

La HbA_{1c} es un parámetro de control metabólico del diabético, pues está relacionado con el riesgo de padecer complicaciones microvasculares y, en menor grado, macrovasculares. Su utilización reciente como prueba en el diagnóstico ha creado cierta polémica (que ya hemos comentado en otras ocasiones en esta revista), por su distinta sensibilidad y especificidad en relación con la glucosa basal. Los umbrales propuestos han sido

discutidos según lugares geográficos y razas, y se ha buscado aquel que tenga una mayor correlación con la glucosa basal. El propuesto por el International Expert Committee y las distintas sociedades internacionales, American Diabetes Association (ADA), Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y la International Diabetes Federation (IDF), fue refrendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el año

pasado y situado en 6,5% (repetido en dos ocasiones), como es conocido.

El objeto del siguiente estudio es valorar el valor predictivo de cada valor de la HbA_{1c} en el riesgo de padecer DM2 en el futuro. Para ello utilizaron una cohorte retrospectiva de 12.589 pacientes de dos departamentos del Department of Veterans Affairs (VA) Medical Centers captados de una base médica electrónica, que tenían al menos un valor de HbA_{1c} inferior a 6,5% entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2001, que no hubieran sido diagnosticados de DM2 y tuvieran al menos una visita de seguimiento. Todos ellos fueron seguidos durante ocho años (hasta el 31 diciembre de 2008) en previsión de un futuro diagnóstico de DM2. La distribución de la HbA_{1c} se hizo estratificándola en cinco grupos: 4,5%, 4,5-4,9%, 5,0-5,4%, 5,5-5,9% y 6,0-6,4%; el valor más bajo fue el valor de referencia (4,5%) y el utilizado como comparador. Se desarrolló un modelo de regresión múltiple, utilizando la HbA_{1c}, la edad, la presión arterial y el IMC como predictores del riesgo de padecer DM2 a los cinco años, tomando a los pacientes que no desarrollaron DM2 como grupo control. Se desarrollaron dos curvas operativas (ROC) y una ecuación de riesgo con los datos aportados.

Se eligieron 12.589 participantes que habían tenido una HbA_{1c} durante el período basal. Se excluyeron 217, al no tener ninguna visita en este período; junto con las pérdidas, al final se estudió a 12.375 personas. El estrato de HbA_{1c} de 4,5% y el de 4,5-4,9% tuvieron un riesgo de desarrollar DM2 parecido, que se incrementó a partir del umbral de

5%. A partir de este punto el riesgo en forma de OR fue de 1,57 en el estrato de HbA_{1c} 5,0-5,4%, de 4,54 en el de HbA_{1c} 5,5-5,9%, y de 14,93 cuando la HbA_{1c} se encontró entre 6,0-6,4%, comparadas con la HbA_{1c} de 4,5% ($p = 0,0001$), que fue tomada como referencia o control.

Así, concluyen que el nivel de HbA_{1c} es predictivo de un desarrollo ulterior de DM2 en un período de ocho años, y que este riesgo se incrementa progresivamente a partir del valor de 5% de HbA_{1c} y llega a una OR superior al 16 cuando el intervalo de este parámetro se encuentra entre 6,0-6,4% (con una incidencia acumulada del 80%).

Todo ello nos muestra que se debería intervenir precozmente en la modificación de los estilos de vida en estos pacientes, pues aquellos que se encuentran en estratos prediabéticos tienen riesgo claro de debutar en DM2 con el tiempo, algo por otra parte conocido. Con todo, hay que tener en cuenta las limitaciones del estudio relativas al sesgo producido en la captación de los participantes (incluir a los que sólo tenían una HbA_{1c} previa y que estuvieran en un registro informatizado), la edad (personas mayores) y la raza (blanca); también, el que dispusieran de la HbA_{1c} selecciona cierto tipo de pacientes con factores de riesgo de ser diabéticos, lo que no es un asunto baladí. Sea como fuere, es un dato que sugiere (aunque no demuestra) que la HbA_{1c} tendría cierto valor predictor de debutar como diabético en el futuro.

- Cheng P, Neugaard B, Foulis P, Conlin PR. Hemoglobin A1c as a predictor of incident diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:610-5.

¿De qué manera influye la diabetes y la glucemia basal en la mortalidad del diabético?

Es conocido que la DM2 está asociada a un riesgo aumentado de ECV, pero también de enfermedad oncológica, lo que influye negativamente en la expectativa de vida del diabético. Lo que no queda claro es si esta asociación se debe directamente a su disfunción glucémica o a otros factores que se presentan de manera concomitante (resistencia a la insulina, obesidad, etc.). El trabajo que se comenta intenta dilucidar cuál es la asociación entre los niveles de glucemia y el riesgo de muerte según causas específicas en 820.000 personas y su expectativa de vida. Es parte del Emerging Risk Factors Collaboration, cuyos resultados fueron publicados anteriormente en relación con la asociación entre lípi-

dos, marcadores inflamatorios, etc., y el riesgo de ECV o con la causa específica de muerte. Los 820.900 participantes de 97 estudios prospectivos incluidos no presentaban enfermedad cardiovascular, 40.116 tenían historia de DM2 en el momento del estudio, y la clasificación de la causa de muerte de los 123.205 fallecidos se hizo por la International Classification of Diseases, basándose en los certificados de defunción. Todo ello se confrontó con otros factores antropométricos, físicos (TA, colesterol, etc.), medicación, etc. El estudio mostró que las tasas globales de muerte eran más altas entre los diabéticos que entre aquéllos sin DM2 (29 frente a 12 por 1.000 personas/año entre los varones, y 23 frente a

7 por 1.000 personas/año en las mujeres). Por causas específicas, por ejemplo, en mortalidad por cáncer, hubo 7 frente a 4 por 1.000 personas/año en los varones y 4 frente a 3 por 1.000 personas/año en las mujeres; en MCV, 13 frente a 5 por 1.000 personas/año en los varones y 11 frente a 2 por 1.000 personas/año en las mujeres. Según las HR, existirían 1,80 (IC 95%: 1,71-1,90) por mortalidad por alguna causa, 1,25 (IC 95%: 1,19-1,31) por muerte por cáncer y 2,32 (IC 95%: 2,11-2,56) por MCV. Al comparar diabéticos con no diabéticos, aquéllos tuvieron mayor asociación con cáncer de hígado, páncreas, ovario, colorrectal, pulmón, vejiga y mama. Al margen de éstas, la DM2 también estuvo asociada con muerte por enfermedad renal, hepática, neumonía u otras enfermedades infecciosas, y con enfermedades mentales, digestivas, neurológicas o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En este aspecto los niveles de glucemia basal estaban relacionados (no linealmente) con el riesgo de muerte. Niveles superiores a 100 mg/dl (5,6 mmol/l) se asociaron con mayor riesgo de muerte, de modo que la HR por cada 18 mg/dl (1 mmol/l) por encima de este umbral se asoció con una HR de 1,05 (IC 95%: 1,03-1,06) por muerte por cáncer, un 1,13 (IC 95%: 1,11-1,15) por muerte vascular, 1,10 (IC 95%: 1,07-1,12) por muerte no vascular y un 1,10 (IC 95%: 1,09-1,11) por alguna causa de muerte.

En cuanto a los años de vida perdidos en adultos en la edad media con diabetes y sin ECV conocida, se encontró que los pacientes con DM2 morían seis años antes que los no diabéticos, por lo que se concluye que el hecho de ser diabético se asocia a un riesgo mayor de muerte prematura por cáncer, enfermedades infecciosas, causas externas, autolisis, enfermedades degenerativas, todo ello independiente de otros factores de riesgo, de tal modo que el 40% de los años perdidos de vida pueden ser achacados a enfermedades no cardiovasculares, entre las que el 10% correspondería al cáncer.

Si se ajustan estos datos con otros factores de riesgo (TA, marcadores inflamatorios, insulina, función renal, etc.), no se observan alteraciones en la asociación entre diabetes y mortalidad, lo que los descarta como factores responsables del mayor riesgo del diabético. Todo ello refuerza el papel de las medidas que se puedan aplicar en la prevención de esta patología. Con todo, al margen de tratarse de un gran estudio poblacional, pueden existir sesgos producidos por la medicación (antidiabéticos, aspirina, etc.), la dieta, la actividad física.

- Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-41.

Claras diferencias entre las glitazonas

Desde que se retiró la primera glitazona, la troglitazona, por su toxicidad hepática, sólo dos sustancias de esta familia se han llegado a comercializar, la rosiglitazona y la pioglitazona; sin embargo, el metaanálisis de Nissen en 2007 dio el pistoletazo de salida hacia la demostración de que la rosiglitazona aumentaba el riesgo de infarto de miocardio y de la MCV. La pioglitazona, por su parte, con el Pro-active (2004) parecía que podía tener beneficios cardiovasculares. Sin embargo, en ambas sustancias se demostró que eran capaces de aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca y de fracturas.

La European Medicines Agency recomendó la retirada de comercialización de la rosiglitazona, mientras la Food and Drug Administration la mantenía en el mercado americano con unas restricciones muy claras. El problema que plantea este metaanálisis es que, a pesar de todo lo sucedido, no

existen ECA que comparen ambas moléculas; lo único que existe son estudios observacionales, que, como no podría ser de otra manera, acusan los efectos confusionales de los FRCV y de la comorbilidad subyacente en cada paciente; de ahí que se propusieran comparar los efectos de ambas moléculas sobre los resultados cardiovasculares a partir de los estudios observacionales publicados. Para ello, se seleccionaron estudios observacionales controlados (no aleatorizados), en forma de cohortes o estudios caso-control de pacientes en los que se comparaba la rosiglitazona con la pioglitazona; como objetivo principal tenían el IAM, y como objetivo secundario la insuficiencia cardíaca y la mortalidad global. Se extrajeron los estudios de Medline y Embase hasta septiembre de 2010. Encontraron 16 estudios observacionales que incluían a 810.000 pacientes (429.000 con rosiglitazona frente a 381.000 pioglitazona), entre 54-76 años y con un rango de

seguimiento entre 105 días y 7,1 años. En cuanto al IAM, la rosigitazona (15 estudios), en comparación con la pioglitazona, se asoció a un incremento en la OR del 1,16 (IC 95%: 1,07-1,24; $p < 0,001$). En cuanto a la insuficiencia cardíaca (ocho estudios), la OR también fue más alta en la rosigitazona que en la pioglitazona: 1,22 (IC 95%: 1,14-1,31; $p < 0,001$). En cuanto a la mortalidad global (ocho estudios), la OR también fue más alta en la rosigitazona que en la pioglitazona: 1,14 (IC 95%: 1,09-1,20; $p < 0,001$). El NNT para producir un efecto secundario al año en la rosigitazona fue de 587 (IC 95%: 392-1.339), que a efectos prácticos significa incrementar en 170 los IAM, en 649 las insuficiencias cardíacas y en 431 las muertes por cada 100.000 pacientes que recibieron rosigitazona en vez de pioglitazona.

Por esto, concluyen que la utilización de la rosigitazona, comparada con pioglitazona, incremen-

ta la OR del IAM aproximadamente en un 16%, en un 23% la de la insuficiencia cardíaca y en un 14% la de la mortalidad global, y todo ello aportado por la observación de alrededor de 810.000 pacientes y sin que exista una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios que integran este metaanálisis. El que haya diferencias clínicamente significativas entre ambas moléculas tendría que ver con una explicación bioquímicamente plausible; tal es el caso de que la rosigitazona eleva los triglicéridos y el colesterol LDL y que esta sustancia tendría mayor potencia agonista de los receptores *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR γ) renales (le conferiría, por tanto, mayor potencia en la retención de líquidos).

- Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2011;342:d1309.

Pequeñas variaciones en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular entre comunidades autónomas en España

Los estudios epidemiológicos sobre los FRCV en nuestro país dan resultados diversos en las tendencias del colesterol, del control de la HTA, de la prevalencia de la obesidad, de la DM2 y del tabaquismo. Tampoco la Encuesta Nacional de Salud es un buen método con el que determinar los FRCV. Por esto, se propusieron el objetivo de analizar la prevalencia global de los distintos FRCV en 11 estudios de diversas comunidades autónomas determinando su variabilidad geográfica.

Se compone de estudios con muestras aleatorias y con base poblacional y, por tanto, representativos del 70% del territorio español con tasas de respuesta buenas (de alrededor del 73%).

Los estudios utilizados fueron el ARTPER (Cataluña-Barcelona), el CDC de Canarias (Canarias), el CORSAIB (Islas Baleares), el DINO (Murcia), el DRECA-2 (Andalucía), el HERMEX (Extremadura), el PREDIMERC (Madrid), el RECCyL (Castilla y León), el REGICOR (Cataluña), el RIVANA1 (Navarra) y el TALAVERA (Castilla-La Mancha). Todos ellos incluyeron a individuos entre 35-74 años, salvo el ARTPER, que incluyó a individuos entre 49-74.

Se planteó una estandarización en la recogida de datos, con estudios de concordancia entre

los laboratorios con 100 muestras de cada estudio, cuestionarios estandarizados y criterios admitidos por las principales agencias internacionales. La prevalencia de cada FRCV se estratificó en quinquenios y se calculó la prevalencia bruta con su IC al 95% y la estandarizada, test de heterogeneidad, de concordancia, recta de regresión, etc.

Se admitieron 28.887 participantes de diez comunidades autónomas, cuya población sería aproximadamente el 70% de la población española en ese estrato de edad, y se concluyó que la prevalencia de los distintos FRCV fue similar entre los estudios. No se observaron diferencias importantes entre las comunidades autónomas en la prevalencia de DM2, HTA, dislipemia, obesidad y tabaquismo, con coeficientes de variación entre el 7-26%. La mayor prevalencia de DM2, HTA y dislipemias en ambos sexos se dio en Canarias, Andalucía y Extremadura, que presentaban mayor mortalidad por cardiopatía isquémica que el resto de comunidades autónomas. La prevalencia de HTA y DM no diagnosticada fue inferior a otros estudios previos, pasando del 56% al 43% en la década de los noventa al 38% y 26% actuales, probablemente debido a la implantación de programas de captación más precoz (prevención secundaria). La prevalencia de obesidad y de

glucemia superior a 126 mg/dl en mujeres estuvo correlacionada significativamente con la mortalidad por cardiopatía isquémica, y en varones la correlación fue significativa para la glucemia mayor de 126 mg/dl, si bien la obesidad no llegó a alcanzar la significación estadística.

Concluyeron que los FRCV de la mayoría de las comunidades autónomas presentan una variabilidad inferior al 20% en la población entre 35-74 años; encontraron una prevalencia de HTA

del 43% y de las dislipemias (colesterol total > 250 mg/dl) del 41%, y un cuarto por ciento de la población española presentaba el hábito de fumar. El 29% eran obesos, y el 13% diabéticos.

- Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Diez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera decada del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. Rev Esp Cardiol 2011;64(4):295-304.

¿Protege la dieta mediterránea contra el síndrome metabólico?

El síndrome metabólico va aumentando su prevalencia en los países occidentales a la par que aumenta la obesidad y los trastornos del metabolismo glucídico relacionados con el sedentarismo y los cambios en los hábitos alimentarios. Las distintas definiciones dan prevalencias distintas, de tal modo que, según la National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, las variaciones según países van del 9,6% al 55,7%; según la OMS, entre el 13,4% y el 70,0%; y con la definición de la IDF, del 7,4% al 50%. Sea como fuere, es conocido que las dietas que incluyen cereales integrales, vegetales, frutas y alimentos con escasas grasas animales parecen tener un efecto protector cardiovascular, al mejorar ciertos FRCV tales como la HTA, las dislipemias, la obesidad, etc. El paradigma de este tipo de dietas es la dieta mediterránea, pues propone consumir más frutas, vegetales, cereales, alimentos lácteos, pescado, frutos secos y legumbres, con un aumento de la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados (aceite de oliva), bajo consumo de carne roja y un bajo consumo de alcohol (vino) con las comidas. Este tipo de dietas se ha asociado con menor MCV y muerte por cáncer, además de menor obesidad y DM2; sin embargo, paradójicamente el estudio de su relación con el síndrome metabólico no ha sido totalmente establecido.

Por ello, se propuso hacer una revisión sistemática en forma de metaanálisis que respondiera a esta cuestión. Se hizo sobre estudios captados a partir de «PubMed, Embase, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials databases» hasta el 30 de abril de 2010, mediante palabras clave del tipo «MD, moderate fat diet, monounsaturated fat diet, MS, syndrome X, etc.».

De los 474 estudios evaluados, sólo se admitieron 50 en el metaanálisis, que correspondían a 534.906 personas, de los cuales dos fueron prospectivos, 13 transversales y 35 ensayos clínicos.

En cuanto a los resultados, hubo diferencias en el grado de adherencia a la dieta mediterránea y la reducción del síndrome metabólico, según se eligieran ensayos clínicos prospectivos (log-HR -0,69, IC 95% -1,24 a -1,16) o estudios transversales, éstos últimos sin significación estadística (log-OR -0,16, IC 95% -0,49 a -0,17). Existía un efecto protector de la dieta mediterránea en ciertas características del síndrome metabólico, tales como perímetro abdominal (-0,42 cm, IC 95% -0,82 a -0,02), colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad (1,17 mg/dl, IC 95% 0,38-1,96), triglicéridos (-6,14 mg/dl, IC 95% -10,35 a -1,93), TA sistólica (-2,35 mmHg, IC 95% -3,51 a -1,18), TA diastólica (-1,58 mmHg, IC 95% -2,02 a -1,13) y glucemia (-3,89 mg/dl, IC 95% -5,84 a -1,95). Esto demuestra, con todas las limitaciones debidas a la falta de homogeneidad de los estudios debido a cada zona geográfica concreta y a los posibles efectos confusionales (ejercicio físico, hábitos tóxicos, etc.), que la adherencia a la dieta mediterránea tiene un efecto beneficioso en múltiples aspectos que conforman el riesgo cardiovascular, la resistencia a la insulina, la homeostasis glucémica y el síndrome metabólico, de tal modo que mejora la obesidad, los lípidos, la TA y la glucemia, todos ellos aspectos que confirman los datos del estudio PREDIMET, que ya comentamos en un número anterior.

- Kastorini CM, Milionis HI, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of mediterranean diet on metabolic syndrome and its components. A meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. J Am Coll Cardiol 2011;57:1299-313.