

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

¿Es mejor la alternativa quirúrgica que el tratamiento médico en el control metabólico del diabético tipo 2 obeso?

En un estudio conocido de Pournaras, publicado en el *British Journal of Surgery*, sobre 209 obesos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sometidos a cirugía con una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) media de 8,0% y de los que el 30% utilizaba insulina (INS), se encontró que, tras un seguimiento de 23 (12-75) meses tras la cirugía, el índice de masa corporal (IMC) pasó de los 48 kg/m² previos a la operación a los 35 kg/m² tras ella. En este tiempo, la HbA_{1c} se redujo en los tres tipos de operaciones utilizadas de cirugía bariátrica (CB), y se encontró que 72 (34,4%) de los 209 llegaron a la remisión completa de su DM2.

El concepto de remisión según la American Diabetes Association (ADA) sería la vuelta de la HbA_{1c} a niveles de normalidad, o sea, inferiores al 6%, y de la glucemia basal (GB) por debajo de 100 mg/dl, tras un año de haberse sometido a la CB y sin tomar medicación hipoglucemiante. Sin embargo, el asunto va más allá si nos planteamos comparar esta técnica quirúrgica con el tratamiento convencional de la DM2 en el obeso independientemente de su pérdida de peso, tal como nos muestran dos estudios recientemente publicados en el *New England Journal of Medicine*. Ambos vuelven a decirnos que la CB genera mejor control metabólico que el control habitual de la DM2 y que incluso, como mostramos, puede generar una remisión completa de la DM2, de tal modo que, según leemos en el editorial, esta terapia quirúrgica puede empezar a dejar de ser el «último recurso» en este tipo de pacientes, para considerarse una alternativa de futuro.

El primer estudio, de Schauer et al., incluyó a 150 pacientes con DM2 obesos (IMC: 27-43 kg/m²) con una edad media de 49 años, con mal control metabólico (HbA_{1c} : 9,2%), que

fueron aleatorizados a terapia convencional o a CB: *bypass* gástrico en Y de Roux (BPYR) o gastrectomía en manga (GM). El objetivo primario ($HbA_{1c} < 6,0\%$) a los 12 meses de tratamiento se obtuvo en el 12% del grupo de tratamiento médico, en el 42% del grupo de BPYR ($p = 0,002$) y en el 37% del grupo de GM ($p = 0,008$). En este, al tiempo que mejoró el peso corporal, lo hizo la resistencia a la INS, y todo ello sin medicación.

El segundo estudio, de Mingrone et al., se hizo en 60 pacientes con DM2 obesos (IMC > 35 kg/m²), con un rango de edad de 30-60 años, con mal control metabólico (HbA_{1c} superior a 7%) y cinco años como mínimo de DM2, que fueron aleatorizados a terapia convencional o CB: *bypass* gástrico en BPYR o derivación biliopancreática (DBP). El objetivo primario fue alcanzar una HbA_{1c} inferior al 6,5%, GB < 100 mg/dl a los 12 meses o más de tratamiento, sin medicación suplementaria. En este, a los dos años, el 95% del grupo de DBP y el 75% del BPYR obtuvieron la remisión y mantuvieron su control metabólico sin medicación. Por el contrario, ninguno del grupo convencional llegó a la remisión completa.

Concluyen que los efectos de la CB no pueden ser achacados enteramente a la reducción de peso en los pacientes, que existirían efectos quirúrgicos no enteramente aclarados que influirían en el control metabólico de estos pacientes con DM2.

Con todo, se trata de dos estudios pequeños con una duración limitada, al tiempo que la CB no está exenta de riesgos quirúrgicos inmediatos y otros a largo plazo en forma de síndromes de malabsorción, por lo que tiene que valorarse el

riesgo/beneficio de su utilización. Por otro lado, el control de las variables intermedias no garantiza la reducción de las complicaciones finales (retinopatía [RD], nefropatía, etc.), algo aún no demostrado con estas técnicas quirúrgicas. Por otro lado, sí que se intuirían aspectos de coste-eficacia, al disminuir los cuidados sanitarios.

- Pournaras DJ, Aasheim ET, Søvik TT, Andrews R, Mahon D, Welbourn R, Olbers, et al. Effect of the definition of type II diabetes remission in the evaluation of bariatric surgery for metabolic disorders. *Br J Surg* 2012;99(1):100-3.

- Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366(17):1567-76.
- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366(17):1577-85.
- Zimmet P, Alberti KG. Surgery or medical therapy for obese patients with type 2 diabetes? *N Engl J Med* 2012;366(17):1635-6.

Consenso de la American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes para el manejo de la hiperglucemia en el diabético tipo 2

Nuevamente la ADA y la European Association for the Study of Diabetes (EASD), tras examinar la evidencia acumulada, han publicado un nuevo consenso sobre el manejo de la hiperglucemia en el diabético tipo 2, y dan con ello nuevas recomendaciones en el paciente con DM2 no gestante. Las evidencias acumuladas sobre los riesgos/beneficios del control glucémico y la seguridad de los nuevos antidiabéticos han instado a revisar la evidencia y dar nuevas recomendaciones. Recomendaciones que, como se apuntan, se valorarán en el contexto de las necesidades, preferencias y tolerancia de cada paciente, y donde la individualización del tratamiento (edad, comorbilidad, etc.) es la piedra sobre la que pivotarán todas las recomendaciones, señalan. Por ello, estas son menos incisivas y más flexibles, de modo que los algoritmos insertados no deben tomarse a pie juntillas, pues es el paciente el que en última instancia decidirá.

Con todo, dejan claro que existen evidencias precisas entre la relación entre el control glucémico (medido mediante la HbA_{1c}) y el riesgo de complicaciones micro- y macrovasculares (en menor grado), tal como avanzó el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), con solo reducciones del 0,6% de la HbA_{1c} en pacientes con DM2 recién diagnosticados. Beneficios que se mantuvieron diez años después de acabado el estudio, como ya hemos visto en otros post. Los tres estudios del año 2008, ya comentados, en pacientes con DM2 evolucionados con alto riesgo cardiovascular (RCV), no mostraron beneficios evi-

dentos cardiovasculares y el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) incrementó en un 22% la mortalidad. Este hecho se achacó a las tasas de hipoglucemia en el brazo intensivo, extremo que aún hoy no está del todo aclarado.

De ello el consenso extrae la conclusión de que el paciente con DM2 de corta duración sin eventos cardiovasculares (ECV) se beneficiaría de una terapia intensiva (HbA_{1c} más baja). Inciden en el hecho de que la incompetencia (no siempre irreversible) de la célula betapancreática es en último término responsable de la progresión de la hiperglucemia con el tiempo. Como premisas para el tratamiento ponen de manifiesto la importancia de la fisiopatología de los fármacos utilizados, del sistema incretínico, de la resistencia a la INS en obesos, de la importancia de los ácidos grasos libres, etc.

Los «Standards of medical care in diabetes» de la ADA recomiendan alcanzar y mantener una HbA_{1c} < 7,0%, algo que se puede lograr manteniendo la GB entre 150-160 mg/dl, aunque el objetivo es mantener la GB en 130 mg/dl y la posprandial en 180 mg/dl. Si bien es cierto que controles más estrictos de la HbA_{1c} (6,0-6,5%) pueden ser útiles en determinados pacientes (DM2 de corta duración, larga esperanza de vida, sin RCV), y controles más laxos (7,5-8,0%) en pacientes con riesgo de hipoglucemia, complicaciones avanzadas, comorbilidad o una esperanza de vida reducida. Por esto, mantener el porcentaje de pacientes que

alcanzan el 7,0% de HbA_{1C} como indicador de calidad no se sostiene en nuestros días, afirman.

La intervención sobre los estilos de vida (dieta y ejercicio) deber ser general (individual o en grupo) para todos los pacientes y particular según la cultura del país. Recalcan alcanzar el objetivo de pérdida de peso, sea con intervención sobre los estilos de vida, farmacológica o quirúrgica, del 5-10%, pues mejora los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y el control glucémico. Alientan el ejercicio físico moderado de al menos 150 minutos/semana. A los pacientes con DM2 con la HbA_{1C} cercana al objetivo (ejemplo: 7,5%) se les dará la oportunidad de cambiar sus estilos de vida durante 3-6 meses, antes de introducir la farmacoterapia (generalmente metformina [MET]). En caso contrario, y si existe una moderada hiperglucemia, se debe empezar con antidiabéticos (MET) en el diagnóstico. Remarcan que alcanzar los objetivos glucémicos generalmente se relaciona con cambios en las complicaciones microvasculares, pero no siempre en las macrovasculares. Otros antidiabéticos orales (ADO) son las sulfonilureas (SU), pero, al contrario que la MET, tienen el riesgo de un aumento moderado de peso y de hipoglucemia, a la vez que mayores tasas de agotamiento de los islotes pancreáticos que otros fármacos más modernos. Las metiglinidas (gliinidas [GLI]) tienen un mecanismo parecido, pero con menor riesgo de hipoglucemia, y requieren mayor frecuencia de uso. Las glitazonas (TZD), por su mecanismo, no incrementan el riesgo de hipoglucemia y su asociación con las anteriores (MET, SU) aumenta y mantiene su acción terapéutica. El mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) de la rosiglitazona (RO) ha restringido su uso. La pioglitazona (PIO) ha sido relacionada recientemente con casos de cáncer de vejiga (CaV). Los efectos secundarios de las TZD incluyen aumento de peso, retención de líquidos, reagudización de la insuficiencia cardíaca (IC) y aumento de las fracturas óseas.

Los antidiabéticos relacionados con el sistema incretínico mimetizan los efectos de los polipéptidos GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1) estimulando la secreción pancreática de INS, bloquean al glucagón, enlentecen el vaciado gástrico y disminuyen la sensación de apetito. La principal ventaja de los análogos del GLP-1 es la pérdida de peso, variable según los

pacientes. Su principal efecto secundario son las náuseas y los vómitos. El mayor riesgo de pancreatitis es aún hoy una posibilidad que, según indican, no ha sido resuelta. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), sin embargo, son neutros con el peso corporal. Ni los análogos del GLP-1 ni los inhibidores de la DPP-4 son capaces de producir hipoglucemias por sí mismos. Menos utilizados son los inhibidores de las alfa-glucosidasas, el colesevelam, un secuestrador de los ácidos biliares, los agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina (en Estados Unidos) y el pramlintide, un agonista amilina. La efectividad de la MET, las SU, las TZD y el GLP-1 es alta, con reducciones del 1,0-1,5%, pero en el resto de los ADO la efectividad es inferior.

El fallo progresivo de las células betapancreáticas obliga a la utilización de la ISN; sin embargo, en pacientes con una hiperglucemia importante o con síntomas de DM2 se utilizará esta desde el diagnóstico en forma de ISN «basal», una ISN basal que cubriría todo el día y la noche suprimiendo la producción hepática de glucosa entre comidas y nocturna. Tanto la ISN glargina como la ISN detemir tendrían menor riesgo de hipoglucemia nocturna que la clásica NPH (neutral protamine hagedorn), pero son más caras. Aunque la mayoría de los pacientes mantiene su control metabólico con la ISN basal, habrá quienes precisarán una ISN prandial, con una INS rápida (análogo) antes de las comidas, para mejorar su glucemia posprandial. Hasta aquí nada nuevo que no haya sido dicho en otros consensos o revisiones, como la reciente de Ismail-Beigi. La verdadera diferencia debería encontrarse en el manejo de cada uno de estos fármacos, de lo que hablamos a continuación.

Como primera opción farmacológica se encuentra la MET, si no está contraindicada y se tolera. En el caso de que la HbA_{1C} de inicio fuera $\geq 9\%$, se aconseja empezar con una combinación de ADO o con ISN directamente. Si la hiperglucemia es manifiesta (GB 300-350 mg/dl o HbA_{1C} 10-12%) o existen signos clínicos (signos de catabolismo, cetonuria), se debe empezar directamente con ISN. Si la MET no puede utilizarse, se puede elegir entre SU, GLI o TZD (PIO) o un inhibidor de la DPP-4 y, en casos excepcionales donde la pérdida de peso sea necesaria, con análogos del GLP-1. La elección de cada uno de ellos se

tendrá en cuenta según las preferencias, características, efectos secundarios, ganancia ponderal y riesgo de hipoglucemia.

Si la monoterapia no consigue mantener la HbA_{1c} en el objetivo al tercer mes, el siguiente paso es añadir un segundo ADO: o un análogo del GLP-1 o una INS basal. Esta intervención se asocia con un descenso de al menos un 1% en la HbA_{1c}. Si el paciente no respondiera, se estudiará la adherencia al tratamiento y luego se valorará qué fármaco se sustituye (mecanismo distinto) considerando sus ventajas y desventajas, antes de optar por una terapia triple.

Algunos estudios muestran que la asociación de un tercer fármaco sería una alternativa a la ISN; aunque, de optar por esta última, la respuesta sería mayor. Tanto en una opción como en otra, el paciente debe ser controlado estrechamente para ver si se alcanzan los objetivos. En la triple terapia los ADO deben tener mecanismos de acción complementarios.

La transición a la terapia con INS debe hacerse con ISN en dosis bajas (0,1-0,2 U kg/día), aunque se puede optar por dosis mayores (0,3-0,4 U kg/día) si la hiperglucemia es grave. Se ha de empezar con una ISN basal y añadir 1-2 U (incrementos de entre un 5-10%) según los autocontroles, lo que requiere un proceso educativo y facilidad de acceso al clínico.

La introducción de ISN prandial se hará cuando la glucosa posprandial esté elevada (≥ 180 mg/dl), lo que se intuye cuando las GB y las glucemias preprandiales están controladas,

pero la HbA_{1c} está elevada tras 3-6 meses de ISN basal y cuando las dosis necesarias superan los 0,5 U/kg/día, siempre y cuando se aproximen a 1 U kg/día.

Para ello existen dos modelos. En el «basal-bolus» se añade una INS rápida o análogo antes de las comidas. Una buena práctica es empezar añadiendo la INS prandial antes de la comida más importante (basal-plus, de mantenerse, aunque no lo menciona) y luego, según los controles, seguir por el resto de comidas.

El segundo método sería utilizar INS premezcladas o ISN con combinaciones fijas de una ISN intermedia con otra regular o análogo rápido, administrados dos veces al día. Su defecto es que tiene mayor posibilidad de hipoglucemias y ganancia de peso que el sistema anterior.

Un nuevo documento que aporta poco a lo ya escrito y que tiene el valor de introducir en sus recomendaciones los últimos fármacos en el tratamiento de la DM2.

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35(6):1364-79.
- Ismail-Beigi F. Clinical practice. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012;366(14):1319-27.

¿Son las amputaciones un buen método para medir los resultados finales de la atención al diabético?

Se admite que la reducción de las amputaciones de extremidades inferiores (AEI) relacionadas con la DM es una prioridad en el tratamiento de la DM. Se señala en este sentido que los resultados finales, tal es el caso de las AEI en los pacientes con DM, son el mejor indicador de la atención en general de los diabéticos. En el caso de España, los malos resultados abundan en esta cuestión y contrastan con los resultados intermedios, que no son malos. ¿Por qué las amputaciones son superiores a otros países? Pero, ¿nos podemos fiar de las amputaciones

como indicador final de todo el proceso asistencial del diabético?, ¿son fiel reflejo del control del paciente con DM español? Existen estudios en Estados Unidos que muestran que las variaciones en las AEI pueden llegar hasta 8,6 veces según los lugares, según el acceso a una atención sanitaria efectiva. Sin embargo, en países con un servicio nacional de salud (SNS), estas diferencias entre regiones, estas inequidades, no deberían darse; por ello, traemos a colación un artículo realizado fuera de nuestras fronteras, en un SNS parejo (Inglaterra), que se plantea

estudiar la variación en las tasas de incidencia de AEI. Para ello comparan la incidencia de AEI entre adultos con y sin DM según los hospitales, durante un período de tres años, hasta el 31 de marzo de 2010 y correspondiente a 151 áreas sanitarias (AS, Primary Care Trusts) de Inglaterra. Cada AS comprende entre 100.000-500.000 individuos que son atendidos por médicos de Atención Primaria (*general practitioners*).

Encontraron 34.109 AEI y, dentro de estas, 16.693 correspondieron a pacientes con DM, lo que supuso una incidencia de 2,51 por cada 1.000 personas/año en personas con DM y de 0,11 por cada 1.000 personas/año en personas sin DM, con un riesgo relativo (RR) a favor del paciente con DM del 23,3. Sin embargo, la incidencia varió hasta 8 veces, tanto en los pacientes con DM como en los individuos sin DM, según las AS, existiendo un rango de entre 0,64-5,25 AEI por cada 1.000 personas/año en los pacientes con DM y de 0,003-

0,24 AEI por cada 1.000 personas/año en las personas sin DM. En este sentido, las AEI, concretamente en los diabéticos, llegaron a variar hasta en 10 veces, tanto en AEI mayores (0,22-2,20 por cada 1.000 personas/año) como en menores (0,30-3,25 por cada 1.000 personas/año). Concluyen que las variaciones entre las AEI son similares entre personas con DM y sin DM, lo que reflejaría diferencias en la asistencia sanitaria en general, no exclusivamente de los pacientes con DM, aunque otros factores (raciales, etc.) podrían influir.

- Holman N, Young RJ, Jeffcoate WJ. Variation in the recorded incidence of amputation of the lower limb in England. *Diabetologia* 2012;55(7):1919-25.
- Wrobel JS, Mayfield JA, Reiber GE. Geographic variation of lower-extremity major amputation in individuals with and without diabetes in the Medicare population. *Diabetes Care* 2001;24(5):860-4.

La utilización de la hemoglobina glucosilada en el diagnóstico en Atención Primaria aumenta la prevalencia de diabetes y prediabetes

Se trata de un interesante estudio realizado por compañeros españoles en el que se plantea el impacto de los nuevos criterios diagnósticos de la diabetes (DM) y de la prediabetes (PD) con base en la HbA_{1c}, en la prevalencia de ambos estados glucémicos. Para ello analizan la prevalencia utilizando los límites de la HbA_{1c} y los comparan con los criterios glucémicos en adultos sin DM previa diagnosticada en Málaga (España). La hipótesis de partida es que con la HbA_{1c} se diagnosticarán más DM que con la GB y que, por tanto, existirá mayor prevalencia de DM.

Se trata de un estudio transversal sobre una muestra aleatoria de 2.492 individuos entre 18-80 años captados sobre la base de datos de un centro de salud de Málaga (n = 29.818), excluidos los pacientes con DM, entre enero y junio de 2007, y que se diseñó inicialmente para estudiar la prevalencia del síndrome metabólico. Los individuos fueron entrevistados, se les examinó físicamente (peso, altura, perímetro de cintura, etc.) y se les determinó en dos ocasiones la HbA_{1c} según los criterios del National Glycohemoglobin Standardization Program (normalidad: 4-5,9%). En cuanto a

la GB, se consideró inferior a 5,6 como normal, entre 5,6-6,9 como glucosa basal alterada (GBA) y superior a 7 mmol/l como DM; y de la misma forma, la HbA_{1c} inferior a 5,7% fue normal, entre 5,7-6,4% GBA y a partir de $\geq 6,5\%$ como DM.

Tras aplicar los criterios de inclusión, se contó con una muestra de 2.270 personas, con una edad media de $42,5 \pm 15,2$ años, con un IMC de $26,7 \pm 5 \text{ kg/m}^2$, con una GB media de $5,0 \pm 0,8 \text{ mmol/mol}$ y con una HbA_{1c} de $5,5 \pm 0,5\%$. Con ello se vio que la proporción de individuos con normoglu-cemia era significativamente más alta si se utilizaba la GB que la HbA_{1c} (83,5% frente a 65%, $P < 0,0001$); y, de la misma forma, la HbA_{1c} identificó más individuos con disglu-cemia (PD) (32% frente a 14,8%, $P < 0,0001$) y DM (3% frente a 1,7%, $P < 0,0001$) que la GB. De los 152 individuos diagnosticados de DM mediante la HbA_{1c}, 90 (60,3%) tuvieron una GB $\geq 7 \text{ mmol/l}$, 50 (32%) GBA, y 12 (7,7%) una GB normal. De los 717 con GBA mediante HbA_{1c}, 509 (71%) tuvieron una GB normal, 186 (25,9%) GBA y 22 (3,1%) rango de DM.

Por ello concluyen que la utilización de la HbA_{1c} en el diagnóstico en «condiciones normales» aumenta la prevalencia de PD y de DM, en comparación con la utilización de la GB. O, lo que es lo mismo, en una población sin DM la utilización de la HbA_{1c} en el diagnóstico detecta 2,2 veces más PD y 1,8 veces más DM que la GB. El retraso en el procesamiento de la GB en «condiciones normales» podría ser la causa de estas diferencias, apuntan. Por esto la utilización de la HbA_{1c} aportaría

mayor estabilidad al diagnóstico (menor error preanalítico).

- Bernal-López MR, Santamaría-Fernández S, López-Carmona D, Tinahones FJ, Mancera-Romero J, Peña-Jiménez D, et al. HbA(1c) in adults without known diabetes from southern Europe. Impact of the new diagnostic criteria in clinical practice. *Diabet Med* 2011;28(11):1319-22.

Enormes dudas sobre el balance riesgo/beneficio de la metformina

Es conocido que las conclusiones del UKPDS en 1998 mostraron los importantes beneficios de la MET y la posicionaron en el primer lugar terapéutico en todas las guías de práctica clínica (GPC). En este, que comparaba la MET con la dieta, esta redujo cualquier causa de mortalidad en pacientes con sobrepeso (RR 0,64; intervalo de confianza [IC] al 95%, 0,45-0,91). Sin embargo, cuando esta se añadió a las SU en pacientes con normopeso y se las comparó con el grupo de SU solas, el grupo de MET más SU incrementó su mortalidad global (RR 1,60; IC al 95% 1,02-2,52), lo que hizo dudar de que los resultados en pacientes con sobrepeso puedan ser extrapolados al resto de los mortales, como así han hecho las GPC. Un poco por esto, y porque a las conclusiones de este subgrupo del UKPDS no se les dio la suficiente importancia, es por lo que estos investigadores intentan revisar la evidencia disponible sobre el riesgo/beneficio de la MET en diabéticos tipo 2 en cuanto a su morbimortalidad cardiovascular. Para ello hicieron una búsqueda en Medline, Embase, Cochrane Database (desde el 1 de enero de 1950 hasta el 31 de julio de 2010), sobre ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Los objetivos primarios fueron muerte por cualquier causa y mortalidad cardiovascular (MCV); y, como secundarios, IAM, accidente vascular-cerebral (AVC), IC, enfermedad arterial periférica (EAP), etc., y complicaciones microvasculares.

De los 13 ECA incluidos, los 13.110 pacientes se distribuyeron en 9.560 con MET y 3.550 con tratamiento convencional o placebo.

Según este metaanálisis, la MET no influyó ni sobre la mortalidad global (RR = 0,99; IC al 95% 0,75-1,31) ni sobre la MCV (RR = 1,05; IC al 95% 0,67-1,64). En los objetivos secundarios, la MET tuvo un comportamiento discreto, cuando no nulo; así, en el IAM, el RR fue de 0,90 (IC al 95% 0,74-1,09); en los AVC, el RR fue de 0,76 (IC al 95% 0,51-1,14); en la IC, el RR fue de 1,03 (IC al 95% 0,67-1,59); en la EAP, el RR fue de 0,90 (IC al 95% 0,46-1,78); en las AEI, el RR fue de 1,04 (IC al 95% 0,44-2,44); y en las complicaciones microvasculares, el RR fue de 0,83 (IC al 95% 0,59-1,17).

Concluyen que este metaanálisis no avalaría la idea de que la MET mejore la mortalidad global ni la MCV del paciente con DM2, que estos datos no apoyarían a la MET como el fármaco patrón de oro según su balance riesgo/beneficio en el tratamiento de la DM2 y que aún hoy se necesitan más estudios para clarificar esta cuestión. Pues, según apuntan, los resultados de los distintos ECA pueden moverse desde un 25% de reducción a un 31% de incremento de cualquier causa de mortalidad, o desde un 33% de reducción a un 64% de incremento de la MCV, lo que no deja de ser una cuestión inquietante, dada la heterogeneidad de los estudios y la baja cantidad de eventos estudiados. Por otro lado, apuntan que la diferencia de resultados de este estudio, con respecto al anterior documento de la Cochrane, es que este suprime expresamente el subgrupo de SU más MET al analizar la MET sola. Por qué la SU más MET genera mayor mortalidad es un asunto aún hoy

¿Es seguro y coste-efectivo el cribado de retinopatía diabética cada dos años?

no explicado, apuntan. Y señalan datos tan curiosos como que en el estudio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) la combinación de MET más SU fue equivalente al grupo de RO en mortalidad global y MCV.

La complicación definitoria del manejo de la DM es la RD, una complicación microvascular ampliamente extendida que supone la primera causa de ceguera o de pérdida de visión en el mundo. Su evolución es progresiva, pero su aparición puede ser aminorada o interrumpida según el control glucémico y, sobre todo, por la precocidad del tratamiento oftalmológico aplicado; por ello, la aplicación precoz de técnicas de cribado oftalmológicas tales como la retinografía fotográfica digital es útil para detectar el inicio de la RD y su evolución. A tal efecto, la GPC del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) en el Reino Unido recomienda el cribado de la RD en la DM anualmente o más frecuentemente (3-6 meses) en aquellos pacientes con DM con lesiones de RD previas o riesgo alto de progresión. Sin embargo, estas recomendaciones generan un gran coste sanitario, habida cuenta de la latencia entre el inicio de la DM y la aparición de lesiones de RD; de ahí que se plantee valorar la coste-efectividad y la seguridad de dichas prácticas. ¿Cuál sería la frecuencia de cribado de la RD más coste-efectiva? Si nos atenemos a las evidencias actuales, la GPC de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (RedGDPS; 2010) señala que la revisión del fondo de ojo (FO) será anual si existe RD, y en la DM2 sin RD con una evolución inferior a cinco años y sin microalbuminuria se podrá espaciar cada 2-3 años.

Aprovechando la colaboración de la Royal Devon and Exeter National Health Service (NHS) Foundation Trust (Royal Devon and Exeter), que realiza un cribado de RD anual en una población de 20.000 personas de Devon, se plantean un modelo

- Bousageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9(4):e1001204.

simulado, el *retinopathy screening simulation* (ReSS), con dos escenarios, con el que evaluar el impacto de aplicar dicho cribado cada dos años en la DM2 sin RD previa. Descartan en este trabajo a los diabéticos tipo 1 (DM1), pues, según señalan, la evolución de la RD en estos podría ser más rápida. Los estudios previos, señalan, ya han demostrado una coste-efectividad en prolongar el intervalo del cribado en la DM2, pero solo en aquellos casos de DM2 sin una RD previa (el 40% de los pacientes con DM1 y DM2 de esta serie estudiada). Con ello hace una predicción de la proporción de pacientes (inicialmente, 5.000) que tras desarrollar RD tienen una pérdida de visión (al menos en un ojo), dependiendo de si seguían las indicaciones actuales (cribado anual) o cada dos años, y a qué coste. Dicha predicción se hace con los datos existentes de incidencia y tasas de progresión de la RD en dicha zona y a los 15 años, comparando ambas actuaciones.

Este modelo muestra que el cribado cada dos años en la DM2 sin RD no incrementa el riesgo de pérdida de visión (idénticos resultados), al tiempo que esta práctica reduciría el coste hasta en un 25%. Concluyen, pues, que realizar un FO cada dos años en la DM2 sin RD previa en vez de hacerlo anualmente es seguro y coste-efectivo, con lo que señalan que se deberían modificar las recomendaciones de la GPC del NICE para los pacientes con DM2 referentes al Reino Unido.

- Chalk D, Pitt M, Vaidya B, Stein K. Can the retinal screening interval be safely increased to 2 years for type 2 diabetic patients without retinopathy? *Diabetes Care* 2012;35(8):1663-8.

¿Supone alguna ventaja asociar la metformina a la insulina?

En un comentario anterior nos hicimos eco de un metaanálisis de Boussageon en *PLoS Med* que ponía en duda el supuesto efecto protector de la MET, que el UKPDS propició desde 1998, y que metaanálisis como el de Sáenz de la *Cochrane Database Syst Rev* en 2005, entre otros, se encargó de consolidar. Para abundar más en ello, el *BMJ* ha publicado, firmado por Hemmingsen, una revisión sistemática con metaanálisis sobre ECA en el que incluyen ECA con ISN y de esta en combinación con la MET, que intenta comparar los beneficios y los daños de la utilización conjunta de esta frente a la ISN sola. Y es que la MET, recomendada por todas las GPC desde el primer escalón terapéutico, actuaría a priori sobre la acción metabólica de la ISN en el hígado, y mejoraría el control metabólico y la ganancia ponderal. Por otro lado, la cuestión de si continuar con los ADO tras la introducción de la ISN no está del todo resuelta, según apuntan, pues existen estudios que muestran un aumento de la mortalidad si a las SU se les asocia ISN, por ejemplo, aunque las GPC recomienden la asociación de ambos tipos de fármacos. Aunque la asociación entre la ISN y la MET ha sido recomendada, no está del todo dilucidada su posible acción beneficiosa. Por ello, se hizo una búsqueda a partir de la Cochrane Library, Medline, Embase, Science Citation Index Expanded, Latin American Caribbean Health Sciences Literature, Cumulative Index to Nursing y Allied Health Literature hasta marzo de 2011, sobre ECA que compararan MET más ISN frente a ISN sola en diabéticos tipo 2 mayores de 18 años y con una intervención de al menos 12 semanas.

Los objetivos primarios fueron mortalidad por cualquier causa y MCV; y como secundarios, complicaciones micro- (enfermedad renal, RD, etc.) y macrovasculares (IAM, AVC, aneurisma abdominal, amputaciones, etc.), y efectos adversos (cáncer, calidad de vida, coste, peso, etc.).

Se encontraron 26 ECA con 2.286 pacientes. Finalmente, se descartaron tres ECA y los datos provenientes de 23 ECA y de

2.117 pacientes con DM2 mostraron que los diabéticos tipo 2 con ISN más MET no aportaban beneficios frente al grupo de ISN sola en cuanto a mortalidad global (RR 1,30; IC al 95% 0,57-2,99) o MCV (RR 1,70; IC al 95% 0,35-8,30), al contrario de lo que pudiera parecer.

La hipoglucemia grave fue más frecuente en la asociación de MET más ISN que en el grupo de ISN sola (RR 2,83; IC al 95% 1,17-6,86). Según un modelo de efectos aleatorios, la MET más ISN reduciría la HbA_{1c} (diferencia media -0,60%, IC al 95% -0,89-0,31, P inferior 0,001; 20 ECA), la ganancia de peso (1 kg) y las dosis de ISN (5 U/día) necesarias, más que la utilización de la ISN sola.

En cuanto a los efectos adversos entre ambas opciones, solo 6 ECA mostraron estas características, sin encontrarse diferencias significativas (RR 1,28; IC al 95% 0,69-2,37, P = 0,003). Y, si bien es cierto que los intervalos de confianza dan pie a considerar que se necesitan más ECA y pacientes para poder sacar conclusiones claras, los datos hasta la fecha no muestran mejoría en la mortalidad global ni cardiovascular con la asociación de MET más ISN, en comparación con la ISN sola en la DM2.

- Sáenz A, Fernández-Esteban I, Mataix A, Ausejo Segura M, Roque i Figuls M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002966.
- Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9(4):e1001204.
- Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ* 2012;344:e1771.

La insulina degludec, un nuevo análogo insulínico de uso prolongado

La INS degludec, un nuevo análogo prolongado de la INS, en fase 3 de autorización, se suma a los dos ya utilizados como la INS glargina y la INS detemir, con el objetivo de normalizar la GB con menor posibilidad de hipoglucemias. Un tema, el de las hipoglucemias, que aún hoy está en discusión. ¿Existen diferencias entre las INS humanas y los análogos retardados en cuanto a la posibilidad de hipoglucemias?

La INS degludec es un análogo prolongado de la INS humana, idéntico a esta, pero con cambios en el último aminoácido de la cadena B que le confieren la posibilidad de formar multihexameros solubles y depósitos subcutáneos en el punto de la inyección. A partir de estos, la INS degludec se difunde de forma continua y lenta, en forma de monómeros, a la circulación sanguínea, que a su vez, por su mayor afinidad a la albúmina plasmática, aumentan el tiempo de circulación sanguínea y les confiere menor variabilidad en su concentración en plasma, una vida media de más de 25 horas y una actividad que llega hasta las 40 horas. Estas características, según leemos, permiten generar una concentración plasmática en forma de meseta y disminuir el riesgo de hipoglucemias.

Pero, ¿existen diferencias entre los distintos análogos retardados o entre estos y esta nueva molécula? La revista *Lancet* ha publicado varios estudios en fase 3 en los que se compara la utilización de la INS degludec con la INS glargina, enmarcada en un tratamiento basal-bolus en diabéticos tipo 1 y tipo 2, con el objetivo de demostrar la no inferioridad de esta molécula en eficacia y seguridad con respecto a esta INS.

Ambos estudios fueron ECA abiertos de no inferioridad diseñados con ajuste por objetivos (*treat-to-target*) entre la INS degludec y la INS glargina y a las 52 semanas. El hecho de ser ECA abiertos pudiera restarles algo de fiabilidad; sin embargo, fue necesario, dadas las diferencias entre los mecanismos de acción (dosis, tiempo, dispositivos) entre ambas ISN. Con todo, en el primer objetivo, que fue la reducción en la HbA_{1C}, los autores no creen que esta particularidad del estudio pudiera afectar a los resultados, algo, sin embargo, que no queda claro en variables como las hipoglucemias sintomáticas, la calidad de vida, etc. Otro aspecto

que hay que tener en cuenta es que el 20% de los pacientes con DM2 y el 15% de los pacientes con DM1 no finalizaron el estudio.

Particularmente, el estudio en los diabéticos tipo 2 se realizó en 123 lugares de 12 países en adultos con DM2 mayores de 18 años y una HbA_{1C} mantenida entre 7,0-10,0% durante más de tres meses con algún tipo de ISN con o sin ADO. La aleatorización se hizo con una ratio 3:1 entre INS degludec o INS glargina, y la ISN se dosificó según los objetivos glucémicos (3,9-5,0 mmol/l, 70,2-90 mg/dl) medidos por autoanálisis antes del desayuno. Se procesaron los datos de 744 diabéticos tipo 2 con INS degludec y 248 con INS glargina, y tras el año la HbA_{1C} disminuyó un 1,1% en el grupo de la INS degludec y un 1,2% en el grupo de la INS glargina, una diferencia estimada de 0,08% (IC al 95%, -0,05-0,21), lo que confirmó la no inferioridad de la molécula. En cuanto a las hipoglucemias (glucemia inferior a 3,1 mmol/l, 60 mg/dl, o episodios graves que requirieran asistencia sanitaria), fueron más bajas con INS degludec que con INS glargina (11,1 frente a 13,6 episodios/paciente/año de exposición) y en hipoglucemias nocturnas (1,4 frente a 1,8 episodios/paciente/año de exposición).

Así pues, en general, en el primer objetivo, y en los diabéticos tipo 1, la reducción en la HbA_{1C} al año fue del 0,4% en ambas ISN (diferencia de -0,01%, IC al 95% 0,14-0,11); y en los diabéticos tipo 2, como hemos visto, la diferencia fue de -0,08% (IC al 95% 0,05-0,21). A la vez, en ambos estudios la INS degludec se asoció a menores tasas de hipoglucemias en la DM2 y de hipoglucemias nocturnas tanto en la DM1 como en la DM2. Aunque estas diferencias en términos absolutos fueron pequeñas, según señalan.

En cuanto a las hipoglucemias, estas estarían influidas por la variabilidad en la absorción de la ISN desde el nivel subcutáneo; por esto, la afinidad a la albúmina plasmática sería una ventaja, pero a la vez aumenta la carga de ISN a nivel hepático de la INS degludec frente a la INS glargina, algo parecido a lo que ocurre con la INS detemir, según leemos.

Aunque se hacen eco de la alta proporción de pacientes con síntomas de hipoglucemia

(superior al 80%) en ambos estudios, probablemente achacados a los ajustados objetivos glucémicos (3,9-5,0 mmol/l, 70,2-90 mg/dl), las bajas tasas de hipoglucemias en la INS degludec sugieren menor variabilidad en las concentraciones de glucosa, pero sin que ello suponga diferencias clínicas apreciables entre ambas ISN. En cuanto al aumento de peso, en ese intervalo de tiempo no hubo diferencias significativas entre ambas ISN. Por tanto, concluyen que no se encuentran diferencias significativas entre ambas ISN, ni en eficacia, ni en aumento de peso. Las diferencias en las tasas de hipoglucemias, aunque significativas, no serían clínicamente relevantes.

Con todo, hay que tener en cuenta siempre que ambos estudios han sido promovidos y financiados por el laboratorio fabricante de la molécula.

• Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, et al.;

NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379(9825):1498-507.

- Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al.; BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379(9825):1489-97.
- Tahrani AA, Bailey CJ, Barnett AH. Insulin degludec: a new ultra-long-acting insulin. *Lancet* 2012;379(9825):1465-7.

Más sobre la pioglitazona y el cáncer de vejiga

La última de su familia y la única en la zona europea, la PIO, sigue estando en el candelero. Aunque es un buen fármaco en la reducción de la HbA_{1c}, con un mecanismo fisiopatológico muy efectivo y con la diferencia con su hermana la RO (ya retirada en Europa, no así en Estados Unidos) de disminuir los ECV de los individuos diabéticos tipo 2 que la utilizaban, tiene un efecto secundario preocupante. Era conocida, como en la RO, la posibilidad de aumentar el peso y de precipitar IC; sin embargo, a diferencia de su compañera, desde el clásico Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive) existía la sospecha de que podía aumentar el riesgo de CaV; en este estudio, el grupo de la PIO así lo sugirió (14 frente a 6 casos, $p = 0,069$). A partir de aquí, los datos preliminares de un estudio de vigilancia de la Food and Drug Administration (FDA) norteamericana no encontraron asociación, pero sí un exceso de riesgo del 40% en aquellos pacientes con DM2 que utilizaron la PIO más de 24 meses, como ya hemos comentado en otras ocasiones. No obstante, hubo un significativo incremento del riesgo en una cohorte francesa que propició la suspensión de la venta de esta molécula en este

país, aunque la European Medicines Agency decidiera mantenerla en el mercado, dado su balance riesgo-beneficio, hasta ese momento, positivo. La FDA, por su parte, la mantuvo con advertencias sobre el posible riesgo de CaV en la monografía del producto. Otros estudios no han llegado a encontrar asociación significativa entre la PIO y el CaV. Por ello, en el Reino Unido se plantearon analizar la asociación entre la PIO y el CaV en un estudio de base poblacional utilizando la base de datos de la UK General Practice Research Database, la mayor (apuntan) base de datos del primer nivel asistencial del mundo, que contiene el historial clínico de más de diez millones de personas de más de 600 consultas médicas representativas de la población del Reino Unido. Se identificaron, para ello, los pacientes con DM2 a los que se les prescribió ADO durante al menos un año, entre enero de 1988 y el 31 de diciembre de 2009. Se trató, por tanto, de un estudio caso-control sobre una cohorte retrospectiva, en la que se identificaron los casos de CaV ocurridos durante este tiempo, que fueron comparados con 20 controles (sin antecedentes de CaV) correspondientes al año de nacimiento, año de introducción en la cohorte, sexo, etc.

En esta cohorte (241.111) se incluyeron a 115.727 pacientes con DM2 en tratamiento con ADO (sin tratamiento con INS), con una media de edad de 64,1 (desviación estándar [DE] 12,0) años y un seguimiento medio de 4,6 (DE 3,6) años.

La duración media con PIO fue de 2,2 (DE 1,5) años, parecida a la de RO 2,3 (DE 1,5). Los 470 CaV diagnosticados en las 526.559 personas/año de seguimiento arrojaron una tasa global de incidencia de 89,4 casos/100.000 personas y año, mientras la misma correspondiente a la población del Reino Unido en 2008 fue de 73/100.000, en mayores de 65 años.

A los 376 CaV diagnosticados durante al menos un año de seguimiento se les aparejaron 6.699 controles, por lo que se observó que la utilización de PIO se asociaba con un incremento de la tasa de CaV del 1,83 (IC al 95%,

1,10-3,05), que se incrementó según el tiempo de uso de la PIO. En intervalos superiores a 24 meses, la tasa de riesgo (TR) de CaV se incrementó a 1,99 (IC al 95%, 1,14-3,45), al tiempo que dosis acumuladas de PIO se asociaron con TR 2,54 (IC al 95% 1,05-6,14).

En resumidas cuentas, el uso exclusivo de PIO se asoció con un incremento de un 83% en las tasas de CaV, que correspondió a una diferencia absoluta ajustada de 74 casos por 100.000 personas/año (IC al 95%, 9-140), un efecto que no se observó con la RO. Se concluye que la utilización de PIO se asocia con un incremento del riesgo de CaV en personas con DM2.

- Azoulay L, Yin H, Filion KB, Assayag J, Majdan A, Pollak MN, et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ* 2012;344:e3645.

Pocas evidencias de que el control intensivo de la glucemia influya en la enfermedad renal

Está ampliamente demostrada la relación entre el mal control glucémico y las complicaciones microvasculares, tanto en la RD como en la nefropatía. En este aspecto el control glucémico intensivo, como han demostrado estudios recientes, y que ya hemos comentado, es capaz de reducir la microalbuminuria (objetivo intermedio), si bien es cierto que no queda del todo clara su influencia en los resultados finales renales, tal es el caso del filtrado glomerular. Aun así, las GPC recomiendan, a pesar de lo limitado de la evidencia, mantener objetivos metabólicos en la HbA_{1c} inferiores al 7% en la prevención de la enfermedad renal. El National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines y el Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease, de 2007, junto con las recomendaciones de la ADA de 2012, van en este sentido. Sin embargo, el problema que subyace, y del que se hacen eco, es que intensificando el control glucémico podemos aumentar el riesgo de muerte hasta en un 22% en determinados pacientes (estudio ACCORD) o no mejorar el RCV. De ahí que se propusieran estudiar mediante toda la evidencia hasta la fe-

cha, y en forma de metaanálisis, si el control glucémico intensivo estaba asociado con beneficios renales clínicamente relevantes.

Se hizo una búsqueda en Medline, Embase y Cochrane Central Register of Controlled Trials, desde enero de 1950 hasta el 31 de diciembre de 2010, y se identificaron ECA que compararan los efectos del control glucémico intensivo con el convencional y su efecto sobre los objetivos renales intermedios (micro- y macroalbuminuria) y los eventos renales en el paciente con DM2 (insuficiencia renal crónica, creatinina, enfermedad renal terminal, muerte por enfermedad renal). El metaanálisis incluyó 7 ECA y 28.065 pacientes con DM2, con seguimientos de entre 2 y 15 años. Existían diferentes niveles en los objetivos del control intensivo de la HbA_{1c}, que iban desde el 7,1% a menos del 6% en el ACCORD. Al comparar el tratamiento metabólico convencional con el intensivo, se reduce el riesgo de microalbuminuria, RR 0,86 (IC al 95%, 0,76-0,96) y de macroalbuminuria, RR 0,74 (IC al 95%, 0,65-0,85), pero no influye en los niveles de creatinina sérica, RR 1,06 (IC al 95%, 0,92-1,22), o muerte por enfermedad renal, RR 0,99 (IC al 95%, 0,55-1,79), aun-

que levemente en la enfermedad renal terminal, RR 0,69 (IC al 95%, 0,46-1,05).

Este metaanálisis muestra que las diferencias (a veces importantes) entre el tratamiento convencional y el intensivo se asocian con beneficios sensibles en la micro- y macroalbuminuria. Sin embargo, no están en consonancia con los resultados finales en relación con la incidencia acumulada en los niveles de creatinina (< 4%), enfermedad renal terminal (< 1,5%) y muerte por enfermedad renal (< 0,5%).

Concluyen, por tanto, que en el tiempo en que se desarrollaron estos ECA (insuficiente a todas luces) el control intensivo de la glucemia reduce el riesgo de micro- y macroalbuminuria, pero falta evidencia de que pueda reducir las consecuencias renales finales.

En mi opinión, el tiempo necesario para producir o prevenir una lesión renal es mayor que el de los ECA introducidos en este metaanálisis, al tiempo que la evolución de las lesiones renales en pacientes evolucionados con RCV alto dificultan la consecución de los resultados. En este aspecto, solo los pacientes del UKPDS introducidos en el metaanálisis eran recién diagnosticados de DM2, aunque tampoco en estos se previno la enfermedad renal terminal, a pesar del largo seguimiento.

- Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. Arch Intern Med 2012;172(10):761-9.

La insulina glargina y el estudio ORIGIN

La glucemia es un factor independiente de RCV; por ello, todo lo que se haga por ajustarla a los objetivos que propugnan las GPC disminuirá de alguna manera este riesgo. La utilización de INS basales ayuda a mantener la GB en estos objetivos, por lo que de alguna manera ayudaría a disminuir los ECV. Sin embargo, esto no ha sido probado; más al contrario, en algún estudio el ajuste intensivo aumentó la mortalidad (ACCORD), habida cuenta del riesgo de hipoglucemia. No obstante, el seguimiento del UKPDS mostró una reducción del 15% en los IAM y del 13% en la mortalidad de diabéticos recién diagnosticados, lo que sugeriría que la INS en último término, al ayudar a normalizar la glucemia, contribuiría a disminuir los ECV incidentes.

Para estudiar esta hipótesis se utilizó el Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial. Un estudio realizado 2 x 2: en un brazo, INS glargina con objetivo glucémico de ≤ 95 mg/dl, en individuos mayores de 50 años con PD o DM incidente con otros FRCV, frente a un tratamiento convencional según la guía clínica local; y en el otro, ácidos grasos omega 3 frente a placebo. Este último estudio se publica separadamente.

Los objetivos primarios fueron IAM, AVC no fatal o MCV, y los secundarios compuestos

por estos, más revascularización, hospitalización por IC, además de los resultados microvasculares y casos incidentes de DM2 (en aquellos con PD).

Se enrolaron 12.537 individuos con una media de edad de 63,5 años (35% mujeres) de 40 países, excluyendo a 75, y con un seguimiento medio de 6,2 años (5,8-6,7). Al año, el 50% del grupo de la INS glargina tuvo una GB ≤ 95 mg/dl que se mantuvo en el tiempo.

Tras el seguimiento de 6,2 años, las tasas de los objetivos primarios fueron similares entre el grupo de la INS glargina (2,94/100 personas/año) y el grupo del tratamiento convencional (2,85/100 personas/año), con una *hazard ratio* (HR) de 1,02 (IC al 95% 0,94-1,11; P = 0,63). De igual forma, las tasas de los objetivos secundarios fueron las mismas en el grupo de INS glargina (5,52/100 personas/año) y en el del tratamiento convencional (5,28/100 personas/año), con una HR 1,04 (IC al 95% 0,97-1,11; P = 0,27). En cuanto a los nuevos casos de DM2 tres meses después de acabar el estudio, fueron del 30% frente al 35% de un grupo en comparación con el otro, en los 1.456 participantes sin DM2 previa, *odds ratio* (OR) 0,80 (IC al 95% 0,64-1,00; P = 0,05). En cuanto a las hipoglucemias, se encontró 1,0 frente a 0,3 personas/año en ambos grupos. El peso me-

Imparable incremento de la incidencia de la diabetes tipo 1 en Europa

dio se incrementó en 1,6% en el grupo de la INS glargina, frente a una caída de 0,5 kg en el grupo estándar. No hubo diferencias significativas en las tasas de cáncer, HR 1,00 (IC al 95% 0,88-1,13; P = 0,97). Por ello concluyen que, manteniendo el objetivo glucémico durante más de seis años, la INS glargina tiene un efecto neutral en los objetivos cardiovasculares y en el cáncer. Y, aunque reduce los nuevos ca-

sos de DM2, incrementa el riesgo de hipoglucemia, y modestamente el peso. Las conclusiones, de alguna manera, son buenas noticias para la INS glargina.

- The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):319-28.

La tendencia en las tasas de incidencia de la DM1 se reflejan en las publicaciones de los registros de EURODIAB en Europa y en el DIAMOND (Diabetes Mondiale-Project Group Worldwide) en todo el mundo. El DIAMOND describe las tendencias en cada continente desde 1990, y muestra que en Europa ya existía la evidencia de incrementos de la incidencia de DM1 en los países de la zona central y el oeste del continente, y por debajo de la edad de los 5 años, durante el período 1989-2003. De la misma manera, análisis de registros generados en Noruega, Finlandia y Suecia mostraron incrementos en las tasas de incidencia de la DM1, menores en los ochenta, y que se incrementaron a partir de 1990, aunque pueden desacelerar, según las observaciones, en cohortes a partir del año 2000.

El grupo EURODIAB mantiene registros de la DM1 en niños en los países europeos desde 1989, con una metodología estandarizada y validada que permite comparar las tasas de incidencia en un largo período (veinte años), en dos mitades.

El estudio que comentamos hoy describe la tendencia en la incidencia de la DM1 en los últimos veinte años a partir de 23 centros EURODIAB y la compara con las tasas de incremento en dos intervalos simétricos de tiempo, los períodos entre 1989-1998 y 1999-2008. Para ello, 23 centros EURODIAB en 19 países registraron 49.969 nuevos casos de DM1 dependientes de insulina en individuos antes de cumplir los 15 años. Para calcular las tasas de incidencia se utilizaron como denominadores una población estándar consistente en igual número de niños en cada uno de los seis subgrupos de edad y sexo (0-4, 5-9, 10-14 años). Las ta-

sas de incidencia se muestran según los centros en cuatro quinquenios de tiempo: 1989-1993, 1994-1998, 1999-2003 y 2004-2008.

El método de análisis de regresión de Poisson confirmó que existía significación estadística en el incremento de tasas estandarizadas de cada uno de los centros y en los cuatro períodos de tiempo, con la excepción de Cataluña (España). Las dos mitades del período mostraron tasas de incremento medio similares, de 3,4% y 3,3%, respectivamente, aunque existieron diferencias entre 9 de los 21 registros, cinco mostraron incrementos en la incidencia en la primera mitad y cuatro en la segunda.

Concluyen que las tasas de incidencia de la DM1 en niños continúan incrementándose en Europa, con una media del 3-4% anual, aunque este incremento no puede afirmarse que sea uniforme, pues muestra períodos con mayor o menor aceleración, según los registros. Todos los registros, menos uno, mostraron incrementos de la incidencia con significación estadística. Achacan este comportamiento a que el riesgo de exposición difiere en el tiempo según los países europeos.

- Gale EAM. Maternal age and diabetes in childhood. The higher risk of type 1 diabetes in the offspring of older mothers is well known but still unexplained. *BMJ* 2010;340.
- Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia* 2012;55(8):2142-7.