

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

La terapia insulínica presenta peores resultados en salud que otras terapias hipoglucémicas

Son varios los estudios epidemiológicos a uno y otro lado del charco (Canadá, Reino Unido) que muestran que la terapia insulínica (ISN) incrementa la mortalidad de los individuos con diabetes tipo 2 (DM2) expuestos, frente a aquellos que utilizaban otras terapias hipoglucemiantes (metformina, sulfonilureas). Estos riesgos se han achacado a los efectos adversos a nivel del lecho vascular, de la posibilidad de arritmias, de hipoglucemias, de alteraciones de la coagulación y de la inflamación. Además, se ha encontrado una relación entre la terapia ISN y el cáncer.

El objetivo de este trabajo fue comparar los resultados clínicos de los individuos DM2 en tratamiento con ISN y aquellos tratados con otras pautas terapéuticas. Se trata de un estudio realizado sobre una cohorte retrospectiva (lo que le resta valor) y utilizando la base de datos del GPRD (Clinical Practice Research Datalink) hasta marzo de 2012. La GPRD es una base de datos longitudinal que agrupa alrededor de 600 consultas de Atención Primaria de Reino Unido, y en la que se incluyen los registros de más de 10 millones de personas, de los cuales 5 millones pudieron ser seguidos prospectivamente. El período de estudio fue desde enero de 2000 a 31 de diciembre de 2010. Como objetivos primarios, se determinaron los eventos cardíacos mayores (ECM), como el infarto de miocardio (IAM), el accidente vasculocerebral (AVC) o la muerte cardiovascular, el cáncer, las alteraciones visuales, la neuropatía diabética y la insuficiencia cardíaca. Como objetivos secundarios, se determinaron otros componentes de los objetivos primarios y las complicaciones microvasculares. Se hicieron dos análisis: en el primero se compararon las diferentes terapias con la terapia ISN y en el segundo se comparó la ISN con la metformina (MET) estratificado por terciles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y de morbilidad al inicio,

según el índice de morbilidad de Charlson. En general, como fármaco de referencia en el análisis se utilizó a la metformina (MET) en monoterapia.

Se encontraron a 105.123 terapias antidiabéticas en 84.622 individuos que supusieron un seguimiento de 298 530 personas/año. Hay que resaltar que se encontraron diferencias entre los individuos que utilizaban un tipo u otro de fármacos. Así, aquellos con sulfonilureas (SU) en monoterapia tenían más edad y una creatinina más elevada, y los que utilizaban la ISN en monoterapia o en asociación con MET, su HbA_{1c} fue más elevada, al tiempo que hubo diferencias en la morbilidad según los grupos.

El análisis mostró como, con una mortalidad de 22,2 muertes/1.000 personas/año, 10,0 casos ECM y 15,0 casos de cáncer incidentes cada 1.000 personas/año, las tasas de mortalidad brutas eran notablemente más altas con las SU en monoterapia (50,7 muertes/1.000 personas/año) y en la ISN en monoterapia (46,0 muertes/1.000 personas/año). Las tasas aleatorias ajustadas (*hazard ratios*) (aHR) de mortalidad utilizando a la MET como referencia fueron de 2,1 (IC 95 %, 1,9-2,4) para la ISN y de 1,7 (IC 95 %, 1,6-1,8) para las SU, al tiempo que para la ISN + MET mejoraban a 1,3 (IC 95 %, 1,1-1,5).

En el objetivo primario, el aHR estuvo incrementado en la SU en monoterapia 1,4 (IC 95 %, 1,3-1,5) y en la ISN en monoterapia 1,8 (IC 95 %, 1,6-2,0), pero mejoraba cuando a la ISN se le asociaba MET 1,3 (IC 95 %, 1,1-1,4). En los objetivos secundarios, la ISN incrementó los aHR de IAM a 1,9 (IC 95 %, 1,4-2,5), el AVC a 1,4 (IC 95 %, 1,1-1,7), las complicaciones renales a 3,5 (IC 95 %, 2,7-4,5), el cáncer 1,4 (IC 95 %, 1,2-1,6), etc. Si bien es cierto que, aunque las SU tuvieron un riesgo de IAM alto,

aHR (1,6), algo inferior a las ISN (1,9), su potencialidad en el cáncer fue nula, aHR 1,0 frente a 1,4 de la ISN, que no varió asociada a la MET (1,39).

Con todas las reservas de tratarse de un estudio retrospectivo y que las características de los individuos asignados a cada grupo eran distintas, se concluye que en los individuos con DM2 la terapia ISN se asocia con un riesgo mayor de complicaciones relacionadas con la DM2, la

mortalidad y el cáncer que el resto de individuos DM2 con otras medicaciones hipoglucémicas.

- Currie CJ, Poole CD, Evans M, Peters JR, Morgan CL. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):668-77. doi: 10.1210/jc.2012-3042. Epub 2013 Jan 31.

Nueva revisión de la Cochrane sobre la prevención primaria cardiovascular con las estatinas

Es conocido que la modificación de los estilos de vida es la base de la prevención de las enfermedades cardiovasculares (ECV). Sin embargo, frecuentemente estas modificaciones o no se realizan o son insuficientes para disminuir el riesgo de ECV. Al mismo tiempo, existe una relación lineal demostrada estadísticamente entre los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y los eventos cardiovasculares, de tal modo que disminuir este factor de riesgo se convierte en un objetivo de la farmacoterapéutica en individuos de alto riesgo cardiovascular (RCV) con o sin eventos cardiovasculares previos. Las estatinas, por su parte, serían los fármacos de primera elección para disminuir el c-LDL, al tiempo que no existiría un umbral a partir del cual se debería iniciar el tratamiento.

Desde que el Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration mostrara los beneficios de las estatinas en la reducción de los eventos cardiovasculares en individuos sin ECV previa, señalando reducciones de los eventos cardiovasculares en un 20 % del riesgo relativo (RR) por cada 1 mmol/l de reducción del c-LDL, han corrido ríos de tinta. Pues, como hemos visto en otros *post*, las estatinas, como cualquier fármaco, pueden tener efectos secundarios, aunque, según leemos en alguna revisión, no superan a los del placebo. El riesgo de rabdomiólisis es el más preocupante de todos, pero es muy infrecuente, de tal modo que, en una revisión sistemática en 35.000 personas y 158.000 personas/año de observación, esta grave entidad solo se dio en ocho pacientes tratados con estatinas, frente a cinco que no las habían tomado, y en ninguno de ellos fue causa de muerte.

El otro tema es el del riesgo de diabetes tipo 2 (DM2), del que ya hemos hablado, o del pequeño riesgo del accidente vasculocerebral (AVC) hemorrágico (0,5/1.000

tratados tras al menos cinco años de tratamiento). De la astenia... Sea como fuere, existe la opinión general de que los beneficios de su prescripción superan ampliamente sus posibles efectos adversos, incluso en prevención del riesgo de eventos cardiovasculares en personas de bajo riesgo, si bien es cierto que las evidencias no son concluyentes. Esta revisión de la Cochrane es una actualización de la búsqueda que en este aspecto se empezó en el año 2007 y fue ampliada en enero de 2012, a partir de la Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE OVID (de 1950 a diciembre de 2011) y en la base de datos de EMBASE OVID (1980-2012), sobre ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que estudiaran la utilización de estatinas frente a placebo en situaciones habituales y durante un año como mínimo de duración.

Se procesaron 18 ECA (19 ramas de estudios con 56.934 individuos) y en 14 de ellos los pacientes se encontraban en situaciones específicas (diabetes, hipertensión, etc.). Según estos, la mortalidad por cualquier causa se redujo con las estatinas, *odds ratio* (OR) 0,86, (IC 95 %, 0,79-0,94), en mortalidad cardiovascular combinando eventos fatales y no fatales, riesgo relativo (RR) 0,75 (IC 95 %, 0,70-0,81) y combinando AVC fatal y no fatal, RR 0,78 (IC 95 %, 0,68-0,89). En la reducción de las tasas de revascularización miocárdica, RR 0,62 (IC 95 %, 0,54-0,72). En todos los estudios se mostraron descensos del c-LDL, pero con resultados heterogéneos y sin mostrar efectos adversos de importancia.

Los revisores de esta cuestión señalan que la utilización de las estatinas en prevención primaria es coste-efectiva al tiempo que mejoran la calidad de vida de quien las utiliza. Como se ve, cada vez quedan menos dudas al respecto.

- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.
- Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub4.

La prevalencia de la enfermedad renal crónica en los individuos con diabetes tipo 2 en España. El estudio PERCEDIME2

Como hemos visto en otros *post*, la enfermedad renal crónica (ERC) es un factor de riesgo de progresión a enfermedad renal terminal (ERT) y un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) que de por sí, o en combinación con otros FRCV, aumenta el riesgo de mortalidad. Según apuntan, el 40 % de los adultos estadounidenses (con diabetes [DM] o no) y el 30 % de nuestros DM tipo 2 (DM2) tendrían algún grado de ERC. Por otro lado, está admitido el cribado de la ERC en los DM2 mediante el ratio albúmina/creatinina (RAC) y la estimación de las tasas de filtración glomerular (eTFG) deben realizarse anualmente en los individuos con DM2, de modo que un diagnóstico precoz permitiría disminuir el riesgo de progresión a ERT y de mortalidad cardiovascular (MCV).

Según la anterior guía de práctica clínica de la National Kidney Foundation (NKF) for the evaluation, classification, and stratification of CKD in the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), se definía a la ERC como aquella situación en la que la eTFG se encuentra por debajo del umbral de 60 ml/min/1,73 m² durante un período igual o superior a tres meses, o la presencia de lesiones renales, con o sin reducción de la eTFG, en un tiempo igual o superior a este período de tiempo. Según esta, el concepto de lesión renal se define como la presencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón detectadas por diferentes técnicas. La combinación de estos datos da como consecuencia una estratificación en cinco estadios o niveles de ERC. El objetivo de este trabajo ha sido establecer la prevalencia de la ERC en individuos con DM2 tratados en Atención Primaria (AP) en España, según estos cinco estadios de la enfermedad.

Se trata, por tanto, de un estudio descriptivo y transversal realizado en AP en consultas de médicos de familia sobre 1.153 individuos con DM2, de los que 134 (10,4 %) fueron descartados por no tener toda la información necesaria. Al final, 1.145 pacientes de ambos sexos cumplieron los criterios de inclusión y todos ellos tuvieron una edad

superior a 40 años. Cada investigador introdujo a 15 pacientes, una muestra de tres pacientes diarios que acudieron a la consulta por otro motivo asistencial y que cumplieron con los criterios de inclusión, entre febrero y julio del 2011. De estos, se recogieron variables demográficas, antropométricas, de FRCV, de complicaciones macro o microvasculares, de medicación, de datos analíticos y de exploración física, de los 12 meses previos a ser introducidos en el estudio. Entre ellos se incluyeron la RAC y la eTFG, con las que evaluar la función renal. La presencia de ERC se basó en los criterios de la KDOQI o eTFG inferior a 60 ml/min/1,73 m², o presencia de daño renal según la RAC \geq 30 mg/g en dos o tres determinaciones en un período de entre tres o más meses (de no cumplirse este requisito se excluirían del análisis).

De todos los individuos estudiados, el 27,9 % (IC 95 %, 25,2-30,5) tuvieron algún grado de ERC, de tal modo que el 3,5 % se encontraba en el estadio 1.º, el 6,4 % en el estadio 2.º, el 16,8 % en el estadio 3.º (11,6 % en el 3.ºA y 5,2 % en el 3.ºB) y solo el 1,2 % entre los estadios 4.º y 5.º (analizados juntos debido a su baja prevalencia). Del mismo modo, la presencia de una RAC \geq 30 mg/g fue del 15,4 % (13 % como microalbuminuria y 2,4 % como macroalbuminuria). Se encontró insuficiencia renal (IR) en 206 pacientes (18 %), de los cuales 133 (64,6 %) se encontraban en el estadio 3.ºA y 60 (29,1 %) en el 3.ºB, así como 13 (6,3 %) pacientes en los estadios 4.º y 5.º. Dentro de estos, 143 (69,4 %) tuvieron normoalbuminuria.

Según las variables recogidas, no hubieron diferencias significativas entre los DM2 con ERC y aquellos que no tenían ERC por índice de masa corporal, peso, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, tabaco, valores de lípidos en sangre o duración de la enfermedad; si bien es cierto que aquellos con ERC tuvieron unos valores de hemoglobina glucosilada superiores y tenían mayor edad. En el análisis multivariante, la tensión arterial sistólica \geq 150 mmHg y la historia de enfermedad cardiovascular previa estuvieron relacionadas con la ERC.

Concluyen que, como es conocido, un tercio de los DM2 tuvieron algún tipo de ERC. Por otro lado, recalcan que la determinación sistemática de la RAC y de la eTFG podría contribuir al diagnóstico precoz de esta entidad, permitiendo con ello intervenir precozmente en estadios iniciales y actuar sobre los factores de riesgo de esta entidad.

Señalar que se trata del primer estudio epidemiológico en ERC que utilizando los criterios de la KDOQI se realiza en nuestro país. Un estudio realizado con base

poblacional y desde la AP por miembros de la redGDPS, lo que nos llena de orgullo y satisfacción. Enhorabuena a los autores.

- Rodríguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Diez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De la Puente J, et al.; and RedGDPS Study Group. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol* 2013;14(1):46. [Epub ahead of print]

La disponibilidad de azúcar por países explicaría la prevalencia de diabetes tipo 2 a nivel mundial

Sobre el consumo de azúcar, hemos hablado en otras ocasiones y recientemente de la relación entre este y el peso corporal. Como sabemos, el término «azúcar» («sucrose», sacarosa en español) es un principio inmediato, un disacárido compuesto de una molécula de glucosa y una de fructosa. Su consumo ha sido relacionado con el incremento de las enfermedades cardiovasculares (ECV), la diabetes tipo 2 (DM2), la obesidad, las enfermedades relacionadas con el ácido úrico, etc. La fructosa, como hemos visto, es causa de síndrome metabólico (SM), obesidad y DM2. El estudio que traemos hoy viene de la impresión general de que recientemente los países con mayor consumo de azúcar son los que tienen mayor prevalencia de DM2. Y todo ello, tal como hemos visto con la encuesta del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), porque la prevalencia de la DM2 se ha duplicado en los últimos años en los países desarrollados. Sin embargo, no podemos desligar a este consumo del aumento paralelo de la obesidad y de aquellos otros factores que definen al SM, como muestras de la insulinoresistencia debida a los cambios en los estilos de vida. Aun así, los autores de este estudio se lamentan de que los niveles de obesidad no explicarían de manera clara las variaciones en la prevalencia de la DM2 que observamos en los distintos países; además, en algunos las cifras son realmente dispares (Sri Lanka, Nueva Zelanda, Pakistán, Islandia, etc.). La hipótesis es que el azúcar añadido a los alimentos procesados (la fructosa, en particular) contribuye al incremento de la prevalencia de DM2 y todo ello independientemente de la obesidad. Para ello, se planteó hacer una evaluación estadística multivariante sobre los datos relacionados con el consumo de azúcar, proporcionados por los distintos países en un período de tiempo, y su relación con las distintas tasas de prevalencia de la DM2 a nivel mundial. Se utilizaron los datos proporcionados por el United Nations Food and Agricultural Organization en forma de los dife-

rentes alimentos en consumo por kg por persona y día en cada país y año. Como variable dependiente se estimó la prevalencia entre las personas de entre 20–79 años desde el 2000 al 2010. Se controló la renta per cápita en dólares norteamericanos, porcentaje de población en áreas urbanas, porcentaje de población mayor de 65 años a partir de la base de datos del World Bank World Development Indicators Database del 2011, prevalencia de sobrepeso y obesidad desde la base de datos del World Health Organization, etc.

Así, utilizando un modelo ecométrico y transversal sobre 175 países, se encontró que por cada 150 kcal por persona y día que se incrementaba el consumo (disponibilidad de un refresco/día, realmente) de azúcar, se asociaba con una prevalencia de 1,1 % (IC 95 %, 0,48–1,7 %, p inferior a 0,001) y todo ello, tras descartar sesgos potenciales, en forma de alimentos confusores (fibra, frutas, aceites, etc.), calorías ingeridas, sobrepeso u obesidad, o variables socioeconómicas (edad, ambiente urbano, ingresos). Realmente, el impacto del consumo de azúcar en la prevalencia de DM2 fue independiente del estilo de vida sedentario y del consumo de alcohol, y no estuvo mediado por el sobrepeso o la obesidad. Si del modelo analítico se extraía la obesidad, el efecto del azúcar no se amplificaba ($\beta = 0,0081$, $p = 0,001$), sugiriendo que la obesidad no era la responsable del impacto del azúcar en la prevalencia de DM2.

Por otro lado, si se evaluaba el número de años expuestos al exceso de disponibilidad de azúcar (al menos el doble de las 300 kcal/persona/día) y se relacionaba con la prevalencia de DM2, se encontró que por cada año extra de exposición había un incremento en la prevalencia de DM2 del 0,053 % ($p = 0,05$).

Concluyen que, utilizando un modelo ecométrico y transversal, el nivel de exposición al azúcar se correlaciona sig-

nificativamente con la prevalencia de la DM2 a nivel mundial, de tal modo que cambios en incremento o disminución de disponibilidad de azúcar se correlacionarían significativamente con las tasas de DM2, independientemente de otros factores que concurren.

- Basu S, Yoffe P, Hills N, Lustig RH. The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data. *PLoS ONE* 2013;8(2):e57873. doi: 10.1371/journal.pone.0057873.

La dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva o frutos secos previene los eventos cardiovasculares. Estudio PREDIMED

Hace un par de años comentamos el estudio PREDIMED-Reus (PREvención con DIeta MEDiterránea) de prevención de la diabetes tipo 2 (DM2) mediante la introducción de la dieta mediterránea (MedDiet). Existen evidencias que sugieren que la MedDiet puede relacionarse con la baja incidencia de diabetes en pacientes normales o con la cardiopatía isquémica. Y también sabemos, gracias a estudios de prevención secundaria, que existe una relación inversa entre la MedDiet y los eventos cardiovasculares. La MedDiet es un tipo de dieta equilibrada que tiene en su composición alimentos vegetales, legumbres, frutas, frutos secos, aceite de oliva, pescado, vino y productos lácteos. Como vimos en su día, este se diseñó como un estudio aleatorizado (ECA) multicéntrico con tres tipos de dietas sin restricción calórica, en individuos de entre 55 y 80 años con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) pero sin ECV demostrada; una dieta hipolipemiente (dieta control), una dieta MedDiet con aceite de oliva virgen y una MedDiet con frutos secos, y se las relacionó con la incidencia de la DM2. Tras un seguimiento medio de cuatro años, los *hazard ratios* (HR) para la diabetes fueron de 0,49 (0,25-0,97) en la MedDiet con aceite de oliva y 0,48 (0,24-0,96) en la MedDiet con frutos secos, en comparación con el grupo control.

En este trabajo, sin embargo, se relacionó este tipo de dietas con la prevención de eventos cardiovasculares en este tipo de individuos (prevención primaria) durante un seguimiento medio de 4,8 (2,8-5,8) años.

Todos los integrantes tenían al menos tres factores de riesgo cardiovascular o historia familiar de ECV prematura, pero mostraban una ECV sin manifestaciones clínicas y no tenían DM2. A todos ellos se les hicieron intervenciones educativas por grupos mediante un dietista. A los individuos de la MedDiet con aceite de oliva se les proporcionó un litro por semana, y a los integrantes de los frutos secos (tres tipos), 30 g por día. Al grupo de la dieta hipolipídica se les aconsejó reducir este tipo de grasas en la ingesta. Todos los individuos de todos los grupos fueron controlados cada año

con cuestionarios sobre estilos de vida, mostrando todos ellos una buena adherencia a la dieta, y fueron valorados los objetivos dietéticos planteados. El objetivo primario fue determinar las tasas de eventos cardiovasculares mayores (infarto agudo de miocardio (IAM), accidente vasculocerebral (AVC) o muerte por causas cardiovasculares). Este objetivo se cumplió el 22 de julio de 2011, por lo que el ECA fue detenido. Desde octubre de 2003 hasta junio de 2009, un total de 8.713 individuos fueron evaluados, quedando al final 7.447 personas (55-80 años), un 57 % mujeres, que fueron aleatorizados a cada uno de los grupos. En estos, se detectaron 288 ECV y, tras un análisis estadístico multivariante, se señaló HR de 0,70 (IC 95 %, 0,54-0,92) en la MedDiet con aceite de oliva (96 ECV, 3,8 %) y un HR de 0,72 (IC 95 %, 0,54 -0,96) en la MedDiet con frutos secos (83 ECV, 3,4 %), frente al grupo control de dieta hipolipídica (109 ECV, 4,4 %). En cuanto a las tasas de incidencia de ECV, fueron de 8,1 en MedDiet con aceite de oliva, 8,2 en MedDiet con frutos secos y de 11,2 casos por 1.000 personas y año en el grupo control.

Concluyen que, en individuos con alto riesgo cardiovascular, la MedDiet suplementada con aceite de oliva o frutos secos es capaz de reducir la incidencia de ECV. Ambos tipos de dietas tendrían el mismo efecto protector frente a la dieta control. El estudio, dada sus importantes conclusiones, tuvo un gran impacto mediático.

- Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MA, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al., for the PREDIMED Study investigators. Reduction in the Incidence of Type 2-Diabetes with the Mediterranean Diet: Results of the PREDIMED-Reus Nutrition Intervention Randomized Trial. *Diabetes Care* 2010. Published online before print October 7, 2010.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al.; the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013 Feb 25. [Epub ahead of print]

Clara mejoría en los objetivos de control del individuo con diabetes tipo 2 en la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)

Comentan como en dos décadas la prevalencia del diagnóstico de diabetes tipo 2 (DM2) se ha duplicado en EE. UU., pasando del 3,8 al 8,7 % en 2010, algo común en todos los países occidentales. Este hecho ha influido de manera clara en el aumento en los cuidados de las complicaciones microvasculares, y sobre todo de las enfermedades cardiovasculares asociadas a esta condición. Y todo ello, quierase o no, ha hecho aumentar los costes económicos sanitarios. Por otro lado, esto ha conducido a mejorías en los indicadores intermedios, del tipo hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), tensión arterial (TA), etc. que de alguna manera han influido en las complicaciones que en último término estos individuos sufren.

Las evaluaciones del National Diabetes Education Program (NDEP), que desde el 1997 se introdujeron en EE. UU., han mostrado mejorías progresivas, aunque no dejan de encontrarse por debajo de lo deseable, según leemos. Los datos generados en este sentido por el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) mostraron mejorías en la $HbA_{1c} \leq 7,0$ %, que pasaron del 44 % en el período 1988-1994 al 57 % entre el 2003-2006; en la $TA \leq 130/80$ mmHg, del 29 al 46 % en los mismos períodos; o en el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad ≤ 100 mg/dl, que era del 36 % entre 1999-2002 y del 46 % entre 2003-2006. Según esto, se pasó del 7 al 12 % de los DM2 que cumplieron todos los objetivos.

En esta muestra que comentamos de la evaluación de la NHANES, refleja el porcentaje de individuos mayores de 20 años con DM2 que cumplen con los objetivos de

calidad (*ABC goals*) y evalúa, a su vez, los cambios producidos desde 1988 al 2010 en el NHANES. En concreto, se evalúan la HbA_{1c} , la TA, el c-LDL, la utilización de estatinas, etc. Hay que señalar que, en estos dos puntos temporales, las tasas de respuestas a la entrevista pasaron del 78,4 al 86,0 % y del examen físico, del 74,5 al 80,0 %. Los objetivos se basaron en los estándares del ADA de 2012. A este efecto, se estudiaron 4.926 individuos mayores de 20 años, diagnosticados de DM2, que completaron una entrevista domiciliar y un examen físico. Entre 2007 y 2010, el 52,5 % de los individuos con DM2 mantuvieron una $\leq 7,0$ %, el 51,1 % su TA estuvo $\leq 130/80$ mmHg, el 56,2 % su c-LDL estuvo ≤ 100 mg/dl, y el 18,8 % de los individuos con DM2 cumplieron los tres objetivos (ABC). Estos indicadores fueron estadísticamente mejores que el intervalo 1988-1994 ($p = 0,005$, en todos).

La utilización de estatinas se incrementó significativamente entre 1988 y 1994 (4,2 %) y 2007-2010 (51,4 %, $p = 0,01$).

Concluyen que existe una mejoría evidente y significativa de los indicadores intermedios en el manejo de los individuos DM2 en la última década.

- Stark Casagrande S, Fradkin JE, Saydah SH, Rust KF, Cowie CC. The prevalence of meeting A1C, Blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. *Diabetes Care* 2013 Feb 15. [Epub ahead of print]

Distintas poblaciones según las pruebas utilizadas en el diagnóstico de la prediabetes en la edad escolar

Se trata de otro estudio que intenta valorar las diferencias entre glucosa basal (GB) y la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) a la hora de diagnosticar precozmente la diabetes tipo 2 (DM2) y la prediabetes. En este caso, se utilizaron los datos del estudio HEALTHY, un estudio diseñado para evaluar un programa de intervención con el que reducir los factores de riesgo de DM2 en una cohorte multiétnica de estudiantes jóvenes de estudios medios. El objetivo primario del estudio HEALTHY fue determinar los cambios tras la intervención en los percentiles de los estudiantes con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 85 (prevalencia combina-

da de obesidad y sobrepeso ajustado por edad y sexo). En este estudio, tanto la GB como la HbA_{1c} fueron determinadas al inicio y al final del estudio para evaluar el paso a DM2 o prediabetes en este segmento de edad. El objetivo de este *post-hoc* fue determinar las anormalidades glucémicas mediante ambos parámetros, teniendo en cuenta que los márgenes de 5,7-6,4 % de HbA_{1c} son considerados como de alto riesgo de alteración del metabolismo hidrocarbonatado ($ARHbA_{1c}$) y la glucosa basal alterada (GBA) cuando la GB se encontró entre 100-125 mg/dl. De los 3.980 jóvenes analizados de las 42 escuelas de grado medio, 128 (3,2 %)

tuvieron un ARHbA_{1c} y 635 (16,0 %) tuvieron GBA. O sea, que se diagnosticaron cinco veces más GBA que ARHbA_{1c}.

Si comparáramos con aquellos con una HbA_{1c} inferior a 5,7 %, los que presentaron ARHbA_{1c} fueron jóvenes no hispanos, de raza negra, con familia con historia de DM2 y niveles elevados de IMC, circunferencia de cintura e insulina basal. Sin embargo, no hubo asociación con el sexo, la hipertensión arterial, los triglicéridos o el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad.

Si comparamos con GB inferiores a 100 mg/dl, el rango de GBA se asoció con jóvenes hispanos, con IMC, circunferencia de cintura e insulina basal elevados. Del mismo modo, presentaban una tensión arterial y una concentración media de triglicéridos más elevadas. Comparando ambos grupos, el 36,7 % de los ARHbA_{1c} tuvieron a la vez GBA, al tiempo que solo el 15,3 % tuvieron una HbA_{1c} inferior a 5,7 %. Del mismo modo, en aquellos con GBA solo el 7,4 % tuvieron ARHbA_{1c}, a la vez que solo un 2,4 % tuvieron una GB inferior a 100 mg/dl.

Dos años más tarde, el 59,4 % de los jóvenes con ARHbA_{1c} persistieron en esta condición y un niño (0,8 %) presentó una HbA_{1c} ≥ 6,5 % (rango de DM2). El 46,9 % de los muchachos

con GBA persistieron en esta condición y siete chicos (1,1 %) presentaron una GB ≥ 126 mg/dl (rango de DM2). Aquellos con una ARHbA_{1c}, en comparación con los de GBA, tuvieron un IMC mayor que persistió dos años después.

Concluyen que, según esta cohorte del HEALTHY study en jóvenes de estudios medios, tanto la ARHbA_{1c} como la GBA definen grupos de muchachos con diferentes marcadores de riesgo. La GBA sería aproximadamente cinco veces más frecuente, pero la ARHbA_{1c} sería más persistente en el tiempo.

Con todo, queda sin aclararse qué estrategias de pruebas de cribado son más convenientes para prevenir la DM2 en estos estratos de edad. Este trabajo tiene la importancia de comparar ambas pruebas diagnósticas en los estados prediabéticos y en un colectivo hasta ahora desconocido como son los jóvenes obesos.

- Buse JB, Kaufman FR, Linder B, Hirst K, El Ghormli L, Willi S; HEALTHY Study Group. Diabetes screening with hemoglobin a1c versus fasting plasma glucose in a multiethnic middle-school cohort. *Diabetes Care* 2013;36(2):429-35. doi: 10.2337/dc12-0295. Epub 2012 Nov 27.

Mitos sobre la obesidad

Se trata de un artículo que analiza las creencias que sin fundamento se difunden de la obesidad. A este respecto, afirman que las creencias deberían basarse en evidencias científicas, fiables, que hayan surgido de estudios científicos de calidad (ensayos clínicos, etc.). En este tema, habitualmente se acumulan afirmaciones con base en asociaciones estadísticas que se convierten en causalidades muchas veces intencionadas. Dentro de los **mitos** que este documento señala, se apuntan afirmaciones como:

- Pequeños cambios en el consumo de energía producen grandes cambios en el peso corporal con el tiempo. En este caso, según regla fija, si en una dieta de 3.500 kcal se incrementa el gasto energético en 100 kcal diarias (1,6 km caminando diariamente), se deberían perder 22,7 kg a los cinco años; sin embargo, la pérdida real de peso es de alrededor de 4,5 kg. Las variaciones individuales en la gestión energética, al tiempo que los incrementos en la ingesta por la pérdida de masa corporal, influyen y dan al traste con las matemáticas.
- Poner metas realistas en la pérdida de peso es importante, porque si no se genera frustración y se

pierde menos peso. No existen datos que indiquen que exista una asociación negativa entre unos objetivos ambiciosos y la pérdida de peso, aunque de plantear estos se mejorará la pérdida de peso.

- Una importante y rápida pérdida de peso se asocia con una menor pérdida de peso a largo plazo, en comparación con aquella pérdida de peso suave y gradual. Comparando ambos tipos de dietas, los estudios muestran que el resultado final suele ser parecido. Sin embargo, una pérdida de peso discreta al inicio puede influir en los éxitos sobre el peso a largo plazo (sería un tema de refuerzo positivo, en mi opinión).
- Es importante evaluar los cambios en la dieta a los efectos de ayudar al paciente a solicitar ayuda para perder peso. Señalan que la disposición o la adherencia al tratamiento no predicen la pérdida de peso. Lo achacan al hecho de que los pacientes que voluntariamente se inscriben en programas de pérdida de peso muchas veces no están dispuestos a hacer los cambios de comportamiento necesarios para perder peso.

- Las clases de educación física (reglada y habitual) desempeñan un papel importante en reducir o prevenir la obesidad infantil. Al parecer, esto no ha sido demostrado (dos metaanálisis al respecto). Con todo, el nivel de actividad física puede ser efectivo para reducir la obesidad infantil.
- La lactancia materna protege contra la obesidad infantil. Según afirman, al parecer esta afirmación se ha debido a sesgos y factores confusionales en los estudios. Aunque esta práctica tiene importantes efectos saludables para los niños.
- La actividad sexual quema entre 100 y 300 kcal en cada participante. Teniendo en cuenta la actividad y tiempo gastado, para un varón de 70 kg que consume 3 MET o 3,5 kcal/minuto (210 kcal/hora) en la primera fase de la relación. Si calculamos que la duración media se encuentra entre 6-19 minutos, el gasto en la actividad sexual sería el gasto de 21 kcal.

En cuanto a las **presunciones** o creencias que no han sido probadas o rechazadas por la evidencia científica:

- Hacer un desayuno regular (en vez de saltárselo) protege contra la obesidad. No ha sido probado, aunque el hábito de desayunar influiría en el peso.
- Enseñar buenos hábitos dietéticos y de ejercicio en la infancia influye en el peso que tendremos el resto de nuestra vida. Habitualmente seguimos gené-

ticamente en nuestros percentiles, aunque nuestro comportamiento puede cambiar nuestro fenotipo. No hay nada demostrado.

- Comer mucha fruta y vegetales hace perder peso o ganar menos. Si no existen otros cambios en la dieta, no se modifica el peso.
- El peso cíclico (dieta yo-yo) se asocia con un incremento en la mortalidad. No existen evidencias consistentes al respecto.
- El picoteo (comer entre comidas) contribuye a ganar peso y a la obesidad. No existen evidencias al respecto.
- El ambiente urbano en términos de paseos, parques, etc. influye en la incidencia y prevalencia de la obesidad. Existe asociación observacional al respecto, aunque no de suficiente consistencia.

Se puede concluir que tanto los mitos como las presunciones son creencias corrientes que se transmiten no solo en los medios de comunicación, sino entre las personas que de alguna manera quieren o están dispuestas a perder peso, o incluso entre expertos y personal sanitario. Conviene desmitificar a la vez que se informa.

- Casazza K, Fontaine KR, Astrup A, Birch LL, Brown AW, Bohan Brown MM, et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. *N Engl J Med* 2013;368(5):446-54. doi: 10.1056/NEJMsa1208051.

Los inhibidores de los cotransportadores de la bomba de sodio-glucosa a nivel renal. Una nueva familia en el arsenal terapéutico

La última clase de fármacos antidiabéticos que se han introducido en el arsenal terapéutico de la diabetes tipo 2 (DM2) y que, por lo general, no están incluidos en las principales Guías de Práctica Clínica son el grupo de los inhibidores de los cotransportadores de la bomba de sodio-glucosa a nivel renal (SGLT2). Se trata de unos fármacos que reducen la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal renal, aumentando con ello la cantidad de glucosa que se pierde por la orina. En el individuo con DM2, la actividad del SGLT2 genera el 80-90 % de la reabsorción de glucosa.

La historia de estos fármacos es azarosa desde que el comité de la U.S. Food and Drug Administration (FDA), en el año 2011, se manifestara en contra de la dapagliflozina, dado el posible aumento del riesgo de cáncer de vejiga (CV) y de mama. La European Medicines Agency (EMA), sin embargo, recientemente ha aprobado dicha

sustancia en el tratamiento de la DM2, tanto en monoterapia como en asociación. A su vez, este año, la FDA ha aprobado la canagliflozina.

Por ello, este blog ha creído interesante traer a colación un artículo de revisión y metaanálisis sobre lo publicado y no publicado sobre la eficacia y seguridad de estas sustancias, habida cuenta que en breve se introducirán en nuestra práctica habitual.

Para ello, se identificaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en MEDLINE, EMBASE y la Cochrane Library hasta abril de este año (2013), de asociaciones médicas (American Diabetes Association [ADA], European Association for the Study of Diabetes, International Diabetes Federation, etc.) y de webs de compañías farmacéuticas y agencias reguladoras (FDA y EMA).

Los ECA analizados comparaban inhibidores de SGLT2 con placebo u otra medicación antidiabética (antidiabéticos orales [ADO]) en adultos con DM2 y con una duración entre 12 días y 104 semanas. Dentro de las variables de eficacia, se incluyeron los cambios en la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), el peso corporal, la presión arterial, etc. Y en cuanto a variables clínicas, la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad cardiovascular, etc. También sobre la información relativa a efectos adversos, la incidencia de hipoglucemia, la hipotensión, el cáncer de vejiga, de mama, etc.

Según esto, se encontraron 45 ECA (11.232 individuos) que compararon los inhibidores de SGLT2 con placebo y 13 ECA (5.175 individuos) con otros fármacos antidiabéticos (seis con metformina, cinco con sitagliptina y dos con sulfonilureas); todos ellos financiados por la industria farmacéutica. Los inhibidores de SGLT2 incluidos fueron dapagliflozina (21 ECA), canagliflozina (12 ECA), ipragliflozina (8 ECA), empagliflozina (3 ECA), luseogliflozina (2 ECA), tofogliflozina (1 ECA), ertugliflozina (1 ECA) y remogliflozina (1 ECA).

En general, en cuanto a la eficacia, los inhibidores de SGLT2 disminuyeron la HbA_{1c} frente al placebo del orden de $-0,66\%$ (IC 95 % 0,73 a 0,58 %) y de $-0,06\%$ (IC 95 % $-0,18$ a $-0,05\%$) si se les comparaba con otros ADO. Asimismo, estos fármacos, en comparación con otros ADO, mostraron una disminución del peso del orden de $-1,8$ kg (IC 95 % $-3,50$ a $0,11\%$) y de la PA sistólica de $-4,45$ mmHg (IC 95 % $-5,73$ a $-3,18$ mmHg).

En cuanto a los efectos secundarios, las infecciones urinarias y genitales fueron más comunes, presentado un *odds ratio* (OR) de 1,42 (IC 95 % 1,06 a 1,90) para las primeras y un OR de 5,06 (IC 95 % 3,44 a 7,45) para las segundas. Los resultados sobre las hipoglucemias fueron parecidos a otros ADO, y los efectos cardiovasculares y mortalidad no fueron concluyentes. En cuanto a la posibilidad de incremento en la incidencia de CV, sí se encontró un cierto «desequilibrio» de la dapagliflozina y el grupo control.

El «desequilibrio» se basa en datos proporcionados por las bases de datos de las agencias reguladoras en los que, para 5.000 pacientes/año de exposición a dapagliflozina frente a 2.350 pacientes/año del comparador (placebo o ADO), se identificaron nueve casos de CV frente a un caso del placebo, si bien es cierto que la FDA señaló que no existió potencia estadística suficiente para confirmar el riesgo. Algo que, al parecer, no se ha observado hasta el momento con la canagliflozina (9 ECA y 8.000 personas/año), leemos.

Concluyen que los inhibidores de SGLT2 podrían mejorar los objetivos, tanto metabólicos como de otro tipo, en adultos con DM2 a corto plazo, pero quedan incertidumbres sobre su seguridad a largo plazo.

- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for Type 2 diabetes a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159(4):262-74.

¿Cuál es el intervalo de cribado para prevenir y tratar precozmente las retinopatías diabéticas que amenazan la visión?

Un tema que hemos tratado en diversas ocasiones y que preocupa a los médicos que atendemos a individuos con diabetes mellitus (DM) es el de ¿cuál es el intervalo más coste-efectivo para realizar las retinografías de cribado y que con ello no se resienta el riesgo de presentar complicaciones microvasculares? Y es que la retinopatía diabética (RD) es la primera causa de pérdida de visión en el mundo, y un tercio de los diabéticos tienen RD (llegando al 43 % en países como China). De estos, un tercio tendrían una RD que amenazaría la visión (RDAV), dentro de las que se incluiría la RD proliferativa y el edema macular.

A los 20 años del diagnóstico, la mayoría de los individuos con DM tipo 1 (DM1) y el 60 % de aquellos con

DM tipo 2 (DM2) ya tendrían algún grado de RD. La importancia de la RDAV se encontraría en que, una vez aparece, la evolución es rápida e impredecible.

Como sabemos, dentro de los riesgos de desarrollar RD se encontraría la duración de la DM, la hiperglucemia mantenida, la hipertensión y la dislipemia.

Se trata, por tanto, de una revisión sistemática de la literatura utilizando los sistemas de búsqueda de PubMed y de EMBASE hasta diciembre del año pasado (2012) sobre evaluaciones de programas de cribado, modelos sobre la historia natural de la RD y estudios de coste-efectividad *ad hoc*. De ellos, se buscaron aquellos que evaluaran la in-

cidencia o la prevalencia de la RDAV en relación con la frecuencia de cribado, con la finalidad de dar recomendaciones al respecto.

Para ello, se incluyeron 25 estudios de gran heterogeneidad. De estos, 15 fueron evaluaciones de programas de cribado, 3 ajustados a la historia natural de la RD y 7 estudios sobre modelos económicos que estudiaban los intervalos de cribado.

En los programas de cribado de RD se evaluaron entre uno y cuatro años individuos con DM sin retinopatía en el momento de la inclusión. En ellos, la tendencia que se encontró fue que intervalos de dos años en individuos sin RD al inicio no suponían mayor incidencia de riesgo de RDAV. En modelos económicos y no económicos con los que evaluar intervalos de

cribado de entre 1-5 años, se encontraron evidencias a favor de intervalos mayores al año e inferiores o iguales a los dos años. Por ello, el intervalo bienal sería seguro y coste-efectivo en DM sin RD. En el caso, sin embargo, de que existiera una RD previa, el intervalo sería inferior al año.

Concluyen lo que ya hemos hablado en otras ocasiones, que un intervalo de dos años sería seguro y coste-efectivo para la DM sin RD previa y menor al año si esta existiera previamente.

- Echouffo-Tcheugui JB, Ali MK, Roglic G, Hayward RA, Venkat Narayan KM. Screening intervals for diabetic retinopathy and incidence of visual loss: a systematic review. *Diabet Med* 2013 Jul 2. [Epub ahead of print]

¿Cuánto dura la remisión de la diabetes tipo 2 tras la cirugía bariátrica?

De la cirugía bariátrica (CB) hemos hablado infinidad de veces. Los estudios recientes, al contrario de los antiguos, se plantean objetivos más ambiciosos, del tipo regresiones de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), mortalidad, eventos cardiovasculares, etc., dado que las series estudiadas llevan mucho más tiempo.

Con respecto a la regresión de la DM2 (RDM2), se han publicado cantidad de estudios, encontrándose una RDM2 del 78,1 % según diferentes técnicas quirúrgicas. Comparando estas técnicas quirúrgicas con las modificaciones de los estilos de vida, incluyendo disminuciones del índice de masa corporal (IMC) por debajo del alcanzado con la CB, se muestra que la CB tiene mejores resultados en el control metabólico, en la RDM2, en la reducción de factores de riesgo cardiovascular, etc., lo que indica que podrían existir otros mecanismos beneficiosos de la CB al margen de la pérdida de peso y la disminución en la ingesta de alimento.

Sin embargo, existen evidencias que indicarían que la RDM2 no sería permanente en el tiempo. Así, el ya comentado Swedish Obese Subjects study, sobre 4.000 obesos que recibieron o tratamiento no quirúrgico o CB, mostró que el 72 % tuvieron una RDM2 a los dos años de la CB, pero solo el 36 % mantuvo esta condición a los 10 años de seguimiento. En este aspecto, la duración de la DM2 previa a la CB, el mal control metabólico y la utilización de insulina se relacionaría con una baja pro-

bilidad de RDM2, como vimos en uno de los estudios del Action for Health for Diabetes (Look AHEAD). Al tiempo que la edad avanzada, la condición de ser mujer, la utilización de insulina o la ganancia de peso con el tiempo serían predictores significativos de recurrencia.

El estudio que comentamos investiga, en una cohorte retrospectiva, la duración de la RDM2 y la incidencia en la recaída en DM2 en aquellos sometidos a CB del tipo *bypass* gástrico en Y de Roux (RYGB) en una amplia población de EE. UU. (tres sistemas: HealthPartners [Minnesota], Kaiser Permanente Northern California y Kaiser Permanente Southern California), entre los años 1995 y 2008. Los objetivos fueron las tasas de remisión tras la CB y las tasas de recaída en aquellos que inicialmente generaron una RDM2, y cuáles fueron los predictores de cada uno de ellos.

Se definió RDM2 parcial cuando concurren la no necesidad de medicación con una glucosa basal en ayunas (GBA) inferior a 126 mg/dl o hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) inferior a 6,5 % 90 días después de la finalización de la medicación. Y RDM2 completa si, además de la no necesidad de medicación, la GBA se mantuvo inferior a 100 mg/dl o la HbA_{1c} inferior a 6,0 % tras 90 días de la finalización de la medicación. La recaída en DM2 se definió con una o más de las siguientes condiciones: necesitar medicación antidiabética o que una o más mediciones tuvieran HbA_{1c} superiores a 6,5 o GBA superiores a 126 mg/dl.

De los 4.434 individuos (77,1 % mujeres con una edad media de 49,6 años) con DM2 no controlados o controlados por su medicación, a los que se les había realizado una CB en forma de RYGB (55,5 % cirugía abierta, 44,5 % laparoscópica), el 68,2 % (IC 95 % 66-70 %) tuvieron una RDM2 completa en los siguientes cinco años a la CB. Sin embargo, de estos, el 35,1 % (IC 95 % 32-38 %) recayeron en su DM2 dentro de estos cinco años. La duración media de la RDM2 fue de 8,3 años. Los predictores de la RDM2 completa y de la recaída fueron un mal control metabólico previo a la CB, la utilización de insulina y presentar una DM2 de larga duración.

Concluyen que el RYGB dentro de la CB se asocia con una remisión de la DM2 en la mayoría de los individuos adultos obesos con DM2, aunque un tercio de estos recaen en los cinco años siguientes a la RDM2 inicial.

- Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, Sidney S, Coleman KJ, Haneuse S, et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg* 2013;23(1):93-102.

Nuevas –o viejas– recomendaciones de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) en el 2.º y 3.º escalón de tratamiento

Como ya detallamos en su día, la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) publicó una revisión sistemática en forma de metaanálisis evaluando la eficacia y seguridad de los fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2) en el momento que la metformina (MET) en monoterapia fallaba y se tenían que adjuntar a esta. En dicho metaanálisis se señalaba (algo que ya se ha mostrado en otros análisis) que no existían excesivas diferencias en eficacia (según el porcentaje de cambio en la hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}]) entre los distintos antidiabéticos, pero sí en los efectos secundarios, tales como la hipoglucemia o el aumento de peso. Otro aspecto a tener en cuenta y que se analizó en un documento posterior es la diferente coste-efectividad de las distintas alternativas en el 2.º escalón de tratamiento, mostrando cómo las sulfonilureas (SU) continuaban siendo el grupo terapéutico más coste-efectivo, recomendando, por tanto, este grupo de primera elección cuando la MET fallaba.

A partir de aquí, hubo otra revisión en el 3.º escalón cuando la MET + SU fallaban. De igual forma que en el 2.º escalón, al añadir insulina, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), análogos del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) y glitazonas (TZD) a estas combinaciones se producían parecidas y significativas reducciones de la HbA_{1c}. Algo que no ocurría con las meglitinidas y las alfa-glucosidasas. En este escalón, el problema surgió en los efectos secundarios, fueran hipoglucemias o aumentos de peso.

Dado el tiempo transcurrido, la CADTH ha actualizado la revisión sistemática evaluando la eficacia, seguridad y coste-efectividad de los tratamientos en el 2.º y 3.º escalón.

Según este documento, el Canadian Drug Expert Committee (CDEC) señala que todos los antidiabéticos han demostrado parecidas reducciones de la HbA_{1c}, por lo recomienda que se añada la SU a la MET en la mayoría de los casos de individuos con diabetes mellitus tipo 2 en que la MET no es capaz de controlar sola la HbA_{1c}, dado que hoy por hoy es la más coste-efectiva.

Asimismo, en el 3.º escalón, la CDEC recomienda añadir insulina NPH (protamina Hagedorn) a la MET con SU, pues sería la estrategia más coste-efectiva en la mayoría de los pacientes cuando esta combinación es insuficiente para mantener un control metabólico correcto.

En el caso que no se pudiera utilizar la insulina en el 3.º escalón, la CDEC recomienda añadir un inhibidor de los DPP-4.

En fin, nada nuevo pero sí importante para recordar-nos cuál es la realidad en la que nos encontramos.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Therapeutic Review Clinical Review: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea. August 2010.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Second-Line Therapy for Patients With Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis. August 2010.
- CADTH Optimal use report optimal Use Recommendations for Second- and Third-Line Therapy for Patients With Type 2 Diabetes. Volume 3, Issue 1D, July 2013.

Suspensión de la fase III del aleglitazar. El final de una familia

El aleglitazar (ALE) es un agonista de los PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor agonist*) con especial afinidad por los receptores PPAR α y PPAR γ , y que se encontraba en fase III para su comercialización en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2).

Leemos, sin embargo, que los tres estudios que estaban en marcha por parte del laboratorio investigador previos a la comercialización de esta sustancia han sido suspendidos debido a sospechas en la seguridad de este fármaco.

El principal interés del ALE en esta fase se encontraba en poderlo prescribir en individuos con DM2 y con síndrome coronario agudo.

Los receptores PPAR γ y PPAR α , como ya sabemos por las glitazonas (agonistas PPAR- γ), están estrechamente relacionados con el metabolismo glucémico y lipídico al actuar sobre la insulinoresistencia; por eso el ALE se desarrolló para poder influir en estos dos niveles, y con ello en individuos con alto riesgo cardiovascular. En estudios preclínicos se observó que el ALE incrementaba el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y disminuía el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) en el plasma, lo que eran buenos augurios. En las fases I y II en individuos con DM2, el ALE mostró mejores resultados glucémicos que la pioglitazona (un agonista PPAR γ), al tiempo que mejoraba los niveles de lípidos y de marcadores cardiovasculares de la inflamación y coagulación. Al mismo tiempo, los efectos secundarios de las glitazonas, tales como edemas o aumento de peso, fueron menos acusados en la ALE. De sus efectos sobre el hueso nada se sabía.

Por otro lado, se sabe que el efecto agonista sobre PPAR- α es el que realizan los fibratos aumentando el c-HDL y reduciendo los triglicéridos.

Los glitazares, por tanto, serían a priori unos buenos fármacos para los individuos con DM2, dado su mecanismo hipoglucémico y al actuar sobre la dislipemia diabética.

En la fase II se estudiaron sus efectos sobre la función renal, y en la fase III, que ha sido suspendida, se

dirigió a individuos con DM2 con eventos cardiovasculares previos. Lo que se intentaba demostrar es que el ALE era capaz de disminuir los objetivos cardiovasculares del tipo muerte cardiovascular, infarto de miocardio o enfermedad cerebrovascular en pacientes con DM2 y enfermedad coronaria (estudio ALECARDIO, 7.228 individuos con DM2 y enfermedad coronaria). Un objetivo, por otra parte, muy ambicioso. De haber demostrado este objetivo, hubiera sido el primer antidiabético capaz de actuar directamente sobre las complicaciones macrovasculares del individuo con DM2. Sin embargo, aunque genera efectos beneficiosos a nivel lipídico, no ha podido demostrar que estos se traduzcan en la reducción de eventos cardiovasculares.

Por otro lado, dentro de los efectos secundarios evaluados se encontraban las fracturas óseas, la insuficiencia cardíaca y el sangrado gastrointestinal. Para que el balance fuera positivo, los efectos adversos debían ser compensados suficientemente por los efectos beneficiosos a nivel cardiovascular, algo que, al parecer, no se ha demostrado. Es decir, no solo se trataba de mostrar la efectividad de fármaco, sino de demostrar la superioridad y la seguridad del mismo.

En fin, una mancha más en esta desgraciada familia de los agonistas PPAR, tras la desaparición de la rosiglitazona en Europa (2010) y su restricción en la comercialización en EE. UU., los problemas de comercialización de la pioglitazona en algunos países (retirada en la India) y la retirada de los otros glitazares en estudio, como el muraglitazar (aumento del riesgo cardiovascular) y el tesaglitazar (problemas renales), ambos en el año 2006.

- Lecka-Czernik B. Aleglitazar, a dual PPAR α and PPAR γ agonist for the potential oral treatment of type 2 diabetes mellitus. *IDrugs* 2010;13(11):793-801.
- Cavender MA, Lincoff AM. Therapeutic potential of aleglitazar, a new dual PPAR- α/γ agonist: implications for cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10(4):209-16.
- Wilding JP. PPAR agonists for the treatment of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(11):973-82.