

DIABETOLOGÍA AL DÍA

RESÚMENES COMENTADOS DE LA BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL EN EL ÁREA DE LA DIABETES MELLITUS

SUMARIO

Neuropatía diabética

La adición precoz de insulina al tratamiento con sulfonilureas resulta beneficiosa

Valproato en la neuropatía diabética dolorosa

Fat City

¿Pueden los inhibidores de la ECA prevenir la diabetes tipo 2?

¿Mala leche?

Tratamiento intensivo de la diabetes y grosor de la íntima-media carotídea en pacientes DM1



© De los textos: los autores, 2003

Coordinación editorial:

Jarpyo Editores

Antonio López Aguado, 4

28029 Madrid

e-mail: editorial@jarpyo.es

www.jarpyo.es

Diabetología al día está patrocinado por Laboratorios Menarini

Depósito Legal:

SVR: (en tramitación)

Reservados todos los derechos de edición. Se prohíbe la reproducción total o parcial de los artículos, material fotográfico, dibujos o cuadros contenidos en el presente libro, ya sea por medio mecánico, de fotocopia o sistema de grabación, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright.

DIABETOLOGÍA AL DÍA

RESÚMENES COMENTADOS DE LA BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL EN EL ÁREA DE LA DIABETES MELLITUS

Volumen 1 • Número 4 • Septiembre 2003 • Páginas 37-48

Neuropatía diabética

Amin P, Sturrock ND. *Diabet Med* 2003;20:114-118.

Resumen

Este estudio muestra que la amantadina intravenosa es beneficiosa para reducir el dolor en la neuropatía periférica dolorosa, presentando un efecto sostenido durante por lo menos 1 semana después de una infusión.

Casi todos los pacientes con diabetes van a desarrollar neuropatía en un futuro. Constantemente se están investigando nuevas opciones terapéuticas para el control de la neuropatía diabética dolorosa. Muchos agentes son eficaces, como antiepilépticos, antidepresivos tricíclicos (TCA), inhibidores de la recaptación de la serotonina y analgésicos. Ninguno se ha mostrado efectivo en todos los pacientes, y todos tienen efectos colaterales no deseados. La amantadina, un antagonista no competitivo de la N-metilo-D-aspartato (NMDA), es el último agente con el que se han mostrado unos resultados prometedores.

Veinte pacientes diabéticos con neuropatía fueron aleatorizados para realizar un ensayo doble-ciego, controlado con placebo y cruzado con 200 mg de amantadina intravenosa infundida una vez a la semana durante 2 semanas seguidas, tras un período de lavado de analgésicos de 28 días y una sola infusión de placebo. Se eligieron diabéticos tipo 1 o tipo 2, diagnosticados clínicamente, desde al menos 6 meses antes, de neuropatía diabética dolorosa y con estudios electrodiagnósticos. Entre los criterios de exclusión se incluían otras causas de neuropatía periférica, insuficiencia renal, embarazo, prostatismo o patología psiquiátrica. Las medidas de los resultados se efectuaron con la escala analógica visual de 100 mm para la intensidad y alivio del dolor, con el *Neuropathy Symptom Score* y con la *Physician's Global Evaluation*. El análisis estadístico se realizó mediante la "t de Student".

Diecisiete pacientes completaron el estudio; una úlcera en el pie, un ataque isquémico transitorio y la necesidad de opiáceos fueron las causas de exclusión

SUMARIO

37 *Neuropatía diabética*

38 *La adición precoz de insulina al tratamiento con sulfonilureas resulta beneficiosa*

40 *Valproato en la neuropatía diabética dolorosa*

41 *Fat City*

43 *¿Pueden los inhibidores de la ECA prevenir la diabetes tipo 2?*

44 *¿Mala leche?*

46 *Tratamiento intensivo de la diabetes y grosor de la íntima-media carotídea en pacientes DM1*

DIRECTORES. Basilio Moreno Esteban, Ana Isabel Jiménez Millán — *Médicos Endocrinólogos*

COMITÉ EDITORIAL. Manolo Gargallo Fernández, Juan José Gorgojo Martínez, Ana Zugasti Murillo, Jenny Rivera Valbuena, Emilia Cancer Minchot, Martín López de la Torre — *Médicos Endocrinólogos*

COMITÉ EDITORIAL COLABORACIÓN INTERNACIONAL. Michael Rubin, Ralph R. Hall, Barbara A. Phillips

de tres pacientes. La mayoría eran varones (n = 9), diabéticos tipo 2 (n = 15), y caucásicos (n = 16), con una duración media de la diabetes de 21 años y neuropatía durante 29 meses. La edad media era de 58,4 años, y los tratamientos anteriores habían sido TCA (n = 6), carbamazepina, gabapentina, o paracetamol (3 cada uno), capsaicina o AINEs (2 cada uno) y acupuntura (n = 1). Comparado con placebo, la infusión de amantadina produjo una mejoría significativa en todas las formas moderadas. La amantadina intravenosa proporcionó alivio de la neuropatía diabético-dolorosa, y una mejoría que se mantuvo durante al menos la semana siguiente a la infusión.

COMENTARIO

La hiperglucemia es el antecedente claro e inmediato de la neuropatía diabética, y va a ocasionar una serie de alteraciones metabólicas encabezadas por el estrés oxidativo y un funcionamiento defectuoso de la mitocondria, produciendo apoptosis neuronal y de las células de Schwann, y la neuropatía consecuente¹. Las alteraciones metabólicas incluyen un incremento en la reforzada actividad de la aldosa reductasa, que ocasiona un acúmulo de sorbitol y fructosa, y una depleción del mioinositol en el nervio. La proteinquinasa C se va a activar de forma inadecuada, produciéndose los productos finales de la glucosilación y generándose radicales libres de oxígeno. La neuropatía diabética es, por tanto, un cuadro multifactorial.

Las proteínas Hedgehog (Hh), incluyendo las proteínas sonic, desert e indian, son cruciales para el desarrollo normal del sistema nervioso - la sonic Hh (SHh) para el sistema nervioso central y la desert Hh (Dhh) para el sistema nervioso periférico. La Dhh se encuentra sólo en las células de Schwann, y en ratas diabéticas se reduce el Dhh mRNA². La completa normalización de la velocidad de conducción nerviosa motora y sensitiva se logrará mediante la infusión de SHh-IgG (ibid.), lo que sugiere que los beneficios terapéuticos pueden buscarse mediante estrategias de este tipo.

La hiperglucemia clínica manifiesta no tiene porqué ser un requisito previo para el desarrollo de la neuro-

patía³. De 73 pacientes con neuropatía periférica de causa desconocida que completaron una prueba de tolerancia oral a la glucosa, en 41 (56%) fue anormal. La diabetes (definida como una glucosa en ayunas superior a 126 mg/dl o a 200 mg/dl 2 horas después de la administración de glucosa) se encontró en 15 de ellos y una alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT) en 26 (IGT, glucosa en ayunas de 110-126 mg/dl o 140-200 mg/dl 2 horas después de la administración de glucosa). Los pacientes con IGT padecieron predominantemente una neuropatía de fibras pequeñas, como se comprobó observando la densidad de las fibras nerviosas distales intraepidérmicas de la pierna, mientras que la neuropatía de las fibras grandes fue menos severa comparativamente en los pacientes diabéticos. La diabetes puede causar una significativa neuropatía dolorosa antes de que ésta sea evidente, por lo que todos los pacientes con una polineuropatía idiopática dolorosa deben ser sometidos a una prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Bibliografía

1. Simmons Z, Feldman EL. *Curr Opin Neurol* 2002; 15:595-603.
2. Calcutt NA, et al. *J Clin Invest* 2003;111:507-514.
3. Sumner CJ, et al. *Neurology* 2003;60:108-111.

Michael Rubin, MD

Professor of Clinical Neurology,
New York Presbyterian Hospital-Cornell Campus,
New York, NY

La adición precoz de insulina al tratamiento con sulfonilureas resulta beneficiosa

Wright A, et al. *Diabetes Care* 2002;25:330-336; Riddle MC. *Diabetes Care* 2002;25:395-396.

Resumen

El *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS 57) ha aumentado nuestros conocimientos en relación a la progresión de la diabetes de tipo 2 y la importancia del control estricto de la glucosa. El UKPDS 57 se puso en marcha al observar la aparición de hiperglucemia progresiva en todo el grupo de pacientes estudiados. Se pensó por tanto que la adición de insulina al tratamiento con sulfonilureas, cuando entraban en fase de insuficiencia, antes de esperar el fracaso total de las sulfonilureas, pudiera ser beneficioso.

Se supervisaron durante más de 6 años los niveles de glucemia, número de hipoglucemias y peso corporal en 826 pacientes diagnosticados recientemente de diabetes tipo 2, en 8 de los 23 centros que usaron un protocolo modificado. Fueron asignados los pacientes al azar en tres grupos siguiendo un protocolo convencional para el control de la glucosa, principalmente con dieta (n = 242), un protocolo intensivo con insulina sola (n = 245) o un protocolo intensivo con sulfonilureas (n = 339) como en el estudio principal. En los pacientes con sulfonilureas, se agregó automáticamente insulina si la glucosa plasmática en ayunas permanecía por encima de 108 mg/dl (6,0 mmol/l) a pesar de emplear dosis máximas de sulfonilureas.

En los más de 6 años del estudio, el 53% de los pacientes asignados al tratamiento con sulfonilureas requirieron un tratamiento insulínico adicional. La HbA1c media en el grupo de sulfonilureas con o sin insulina era significativamente inferior (6,6%) a la del grupo al que sólo se le administraba insulina (7,1%) y, de forma significativa, la mayoría de los pacientes en el grupo de sulfonilureas con o sin insulina tenían una HbA1c inferior a 7. La ganancia de peso era similar en los grupos de tratamientos intensivos, pero los episodios de hipoglucemia importante fueron menos frecuentes en el grupo de sulfonilureas con o sin insulina, en comparación con el grupo al que se administraba sólo insulina (1,6 vs 3,2% por año, respectivamente; $P = 0,017$).

El estudio concluyó que la adición precoz de insulina, cuando el tratamiento con sulfonilureas a dosis máxima es insuficiente, puede mejorar significativamente el control de la glucemia sin promover un aumento de los episodios de hipoglucemia o una ganancia de peso.

COMENTARIO

El estudio UKPDS continúa siendo un pilar básico para el manejo de la diabetes tipo 2. Riddle, en una de las notas que acompañan a su editorial, señala: “una de las principales conclusiones que se deducen de los hallazgos de los investigadores del UKPDS es que habitualmente serán necesarios tratamientos combinados para la diabetes tipo 2”.

En este informe, las sulfonilureas más insulina provocan una reducción adicional del 0,5% en la HbA1c y, utilizando los datos del propio UKPDS, este grado de reducción se traduce por una disminución del 11,5% en el riesgo de complicaciones diabéticas¹.

Riddle también señala que en el pasado ha existido una repulsa para utilizar conjuntamente insulina y sulfonilureas debido a la falta de estudios a largo plazo y a la “falta de un claro enfoque fisiológico racional” para el uso de estos dos agentes juntos.

La ganancia de peso que aparece con la combinación de sulfonilureas más insulina no es estadísticamente mayor que la ganancia de peso obtenida cuando se emplea exclusivamente insulina. La ganancia media en un período superior a 6 años fue tan sólo de 8,8 lbs. Sin embargo, la ganancia de peso era mayor que en el grupo tratado menos intensivamente. Un estudio a corto plazo anterior encontró una menor ganancia de peso, en un periodo superior a 8 meses, en el que se emplearon insulina y metformina, y una incidencia mucho más baja de hipoglucemia².

Bibliografía

1. UKPDS Group. *BMJ* 2000;321:405-412.
2. Avilés-Santa L, et al. *Ann Intern Med* 1999;131: 182-189.

Ralph R. Hall, MD, FACP

Emeritus Professor of Medicine, University of Missouri-Kansas City School of Medicine

Valproato en la neuropatía diabética dolorosa

Kochar DK, et al. *Acta Neurol Scand* 2002;106: 248-252.

Resumen

Parece que el uso de valproato sódico es seguro y eficaz en el tratamiento de la neuropatía sensorial diabética dolorosa (DPSN).

La DPSN sigue siendo difícil de tratar, dando fe de ello, por un lado, la persistencia de ensayos clínicos en curso y programados que pretenden buscar el truco mágico y, por otro, el gran número de opciones terapéuticas disponibles (ninguna funciona a la perfección en todos los casos). En este ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se administró valproato sódico en dosis de 40 mg por vía oral tres veces al día a 30 pacientes y se compararon su seguridad y eficacia con las obtenidas en otros 30 pacientes controlados con placebo. Los 60 casos tenían unos datos personales equiparables y DPSN documentada, y se excluyeron del estudio aquellos sujetos en los que se demostró una hepatopatía, tuberculosis o cualquier otra causa de neuropatía, como uremia, déficit de vitaminas, neuropatía paraneoplásica o hereditaria, o alcoholismo. Se realizaron exploraciones clínicas y neurológicas detalladas y se usó el cuestionario abreviado de McGill para cuantificar la intensidad del dolor a la entrada en el estudio y después de 1 y 4 semanas de tratamiento. Asimismo, se realizaron estudios de conducción nerviosa motora y sensorial al inicio del estudio y después de 4 semanas. En el análisis estadístico se utilizó la prueba de la t de Student.

Entre los 28 pacientes que completaron las 4 semanas de tratamiento en el grupo de fármaco activo, 20 refirieron alivio del dolor comparados con 5 de los 24 casos del grupo placebo. La intensidad del dolor disminuyó significativamente ($P < 0,05$) después de 4 semanas de tratamiento activo, aunque no se apreció ningún cambio significativo después de 1 semana. Los estudios electrodiagnósticos no mejoraron durante este breve estudio. Sólo 1 paciente abandonó por una analítica hepática alterada durante el tratamiento con valproato. Entre los demás pacientes que no completaron el estudio, 3 aban-

donos se debieron a incumplimiento (1 en el grupo activo y 2 en el grupo placebo), y 2 se debieron a la falta de efecto (grupo placebo). Parece que el valproato sódico es seguro y eficaz como tratamiento de la DPSN.

COMENTARIO

¿Por qué algunos diabéticos desarrollan una neuropatía sensorial dolorosa mientras que en otros la neuropatía es indolora?

Se buscaron diez diabéticos con neuropatía sensorial dolorosa y 10 diabéticos con neuropatía sensorial indolora cuya edad, duración de la diabetes, pauta de insulina, duración de la neuropatía y concentración de HbA1c eran similares. Se implantó en todos ellos un sistema de monitorización continuada de la glucemia (MiniMed Inc., Sylmar, Calif, EE.UU.) durante 3 días para determinar si había alguna relación entre las fluctuaciones de la glucemia y la neuropatía dolorosa. Se excluyeron los pacientes que tenían otras causas de dolor en el pie, como una arteriopatía, úlceras cutáneas o artritis. Los propios pacientes registraron las puntuaciones diarias del dolor en una escala horizontal de 10 cm y se permitió el uso de analgésicos según necesidades. Los picos de glucosa se midieron como la amplitud media durante 24 horas y se calcularon los valores de M, una medición cuantitativa de las desviaciones de la glucemia en un período de tiempo especificado¹. Para el análisis estadístico se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman y la prueba de la U de Mann-Whitney.

La frecuencia de los picos de glucosa, el valor medio de la glucemia y la media del valor de M fueron significativamente mayores en el grupo de neuropatía dolorosa comparadas con los resultados del grupo de neuropatía indolora. Sin embargo, la amplitud media de los aumentos de glucosa no fue diferente entre ambos grupos y no se apreció ninguna correlación entre los episodios de dolor y la amplitud de los picos de glucosa. En los pacientes diabéticos, una mayor variabilidad de glucosa va asociada a neuropatía dolorosa más que a neuropatía indolora.

Bibliografía

1. Service FJ, et al. Diabetes. 1970;19:644-655.

Michael Rubin, MD

Professor of Clinical Neurology, New York
Presbyterian Hospital—Cornell Campus.

Fat City

Park YW, et al. *Arch Intern Med* 2003;163:427-436.

Resumen

El síndrome metabólico afecta a más de 1 de cada 5 norteamericanos, mucho más entre las personas de origen mejicano o con varios factores modificables del estilo de vida.

Este informe deriva de la tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición [*National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III)], una encuesta desarrollada cara a cara con personas seleccionadas para representar a toda la población de los EE.UU. Los datos recopilados incluyeron el nivel educativo, el nivel económico, el consumo de tabaco y de alcohol, la actividad física, la ingestión de carbohidratos y la menopausia.

Además de los datos del cuestionario se obtuvieron exploraciones médicas estandarizadas de la presión arterial, las concentraciones de lípidos plasmáticos y glucemia y la medición del perímetro de la cintura, utilizando para ello centros médicos móviles. Después de la exclusión de los sujetos que habían consumido algo más que agua en las 6 horas previas a la extracción de sangre, de aquellos en los que faltaban datos y de las mujeres embarazadas, se obtuvieron muestras en 12.861 sujetos en 89 localidades entre 1988 y 1994.

La definición de síndrome metabólico usada en este informe procede del ATP III (*Third Report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel*)¹ e incluye 3 o más de los siguientes signos:

1. obesidad abdominal (perímetro de la cintura > 102 cm en los varones, > 88 cm en las mujeres);
2. concentración alta de triglicéridos (> 150 mg/dl);
3. concentración baja de colesterol HDL (< 40 mg/dl en los varones, < 50 mg/dl en las mujeres);
4. presión arterial alta (sistólica > 130 mm Hg o diastólica > 85 mm Hg) o tratamiento con fármacos antihipertensivos; y
5. glucosa alta en ayunas (> 110 mg/dl) o tratamiento con fármacos hipoglucemiantes.

Se calcularon las tasas de prevalencia del síndrome metabólico y se usó el análisis de regresión logística múltiple para estimar la relación de posibilidades (OR) según la edad, la raza y las demás variables recogidas.

La prevalencia global del síndrome metabólico fue del 22,8% en los varones y del 22,6% en las mujeres. Entre los primeros, las tasas de prevalencia global fueron del 13,9%, 20,8% y 24,3% en los sujetos de raza negra, hispanos y de raza blanca, respectivamente; todas las diferencias fueron significativas, excepto entre los varones hispanos y los de raza blanca ($P = 0,06$). La prevalencia del síndrome metabólico fue del 20,9%, 22,9% y 27% entre las mujeres de raza negra, blanca y mejicanas, respectivamente, con una prevalencia significativamente mayor entre las mujeres de origen mejicano. La prevalencia del síndrome metabólico aumentó paulatinamente en ambos sexos por encima de los 30 años, alcanzando el máximo entre los 50 y los 70 años en los varones y entre los 60 y los 80 años en las mujeres.

El índice de masa corporal fue la variable de correlación más alta con el riesgo de síndrome metabólico, pero el riesgo también aumenta con el consumo actual de cigarrillos. Hubo algunas diferencias entre sexos en cuanto a los factores del estilo de vida y la OR del síndrome metabólico. En los varones, la rela-

ción aumentó con la ingestión alta de carbohidratos y la actividad física baja, mientras que en las mujeres aumentó en las mujeres con tabaquismo previo, sin consumo de alcohol, bajos ingresos económicos y posmenopáusicas.

COMENTARIO

Una de cada 5 personas estadounidenses tenía un síndrome metabólico hace casi 10 años (la recogida de datos de este estudio terminó en 1994). La trayectoria en los EE.UU. hacia una obesidad nacional se ha acelerado desde entonces y creemos que la tasa actual del síndrome metabólico es de 1 de cada 4 personas. Mientras nos hemos centrado en las últimas tecnologías y nuevos avances farmacológicos, el suicidio motivado por el estilo de vida continúa avanzando con toda su fuerza.

Hay varias definiciones de síndrome metabólico pero todas incluyen la obesidad, hipertensión, hiperlipidemia y resistencia a la insulina. Es probable que los criterios mencionados y promulgados por el Panel de Expertos del ATP III sean los que veamos durante un tiempo, aunque la aplicabilidad de estos criterios a distintas edades, sexos y grupos étnicos es un poco sospechosa. Por ejemplo, los sujetos de raza negra tienen la prevalencia más baja del síndrome metabólico pero su resistencia a la insulina es mayor que en las personas de raza blanca con cualquier grado de obesidad², además de tener la mortalidad global más alta por cardiopatía coronaria entre todos los grupos étnicos de los EE.UU.³.

La dieta de Atkins (<http://atkinscenter.com>) puede que ya no esté tan proscrita en determinados casos (muchos de ellos con obesidad mórbida). La infausta dieta de Atkins, que se centra en la reducción de los carbohidratos y el aumento de grasas y proteínas, tiene algunas propiedades que la hacen merecedora de este cambio. En un momento en el que muchos de nuestros pacientes están "redescubriendo" la dieta de Atkins, vale la pena mencionar que el estudio que aquí hemos comentado demuestra que la ingestión alta de carbohi-

dratos es un factor de riesgo del síndrome metabólico en los varones. De hecho, hay muchos datos que indican que el aumento de la ingestión de carbohidratos puede predisponer a las alteraciones lipídicas, a la resistencia a la insulina, al cáncer de páncreas y a la reducción de la densidad ósea^{4,11}. He perdido mi confianza en las dietas bajas en grasas y no creo que sea una coincidencia que la prevalencia de la obesidad y el síndrome metabólico se haya disparado cuando hemos instado a nuestros pacientes a evitar las grasas y a comer carbohidratos.

Y de nuevo, y como siempre: el ejercicio es bueno para usted (y para sus pacientes).

Bibliografía

1. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2496.
2. Karter AJ, et al. *Diabetes* 1996;45:1547-1555.
3. Gillum RF. Cardiovascular disease in the United States: An epidemiologic overview. En: Saunders E, ed. *Cardiovascular Disease in Blacks*. Philadelphia, PA: FA Davis Co Publishers; 1991: 3-16.
4. Liu S, et al. *Am J Clin Nutr* 2001;73:560-566.
5. Sinha R, et al. *N Engl J Med* 2002;346:802-810.
6. Han TS, et al. *Obesity Research* 2002;9:23-931.
7. Layman DK, et al. *The Journal of Nutrition* 133(2):405-410.
8. Layman DK, et al. *The Journal of Nutrition* 2003; 133(2):411-417.
9. Promislow JH, et al. *American Journal of Epidemiology* 2002;155(7):636-644.
10. Michaud DS, et al. *Journal of the National Cancer Institute* 2002;94(17):1293-1300.

Barbara A. Phillips, MD, MSPH

Professor of Medicine at the University of Kentucky and Director of Sleep Disorders Center, Samaritan Hospital, Lexington, KY.

¿Pueden los inhibidores de la ECA prevenir la diabetes tipo 2?

Yusuf S, et al. *JAMA* 2001;286:1882-1885.

Resumen

En su artículo, Yusuf et al. declaran: "la diabetes tipo 2 es un factor de riesgo importante y frecuente para el desarrollo de enfermedad de las arterias coronarias, ictus, enfermedad vascular periférica y renal, y oftalmopatía. Actualmente, en los EE.UU., el coste directo e indirecto de la diabetes y sus complicaciones excede los 100 mil millones de dólares por año".

Recientemente se ha demostrado que el inhibidor de la ECA, ramipril, reduce la aparición del infarto del miocardio, ictus, muertes, y el desarrollo de nefropatía diabética entre las personas de alto riesgo, con y sin diagnóstico de diabetes¹. También se cita que ramipril redujo el desarrollo de diabetes en los participantes de un estudio que no presentaban este cuadro en el momento de randomización. Este estudio describe los hallazgos con más detalle y baraja las posibles explicaciones.

En un estudio aleatorizado *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) incluía a 5.720 pacientes mayores de 55 años, sin diabetes conocida pero con enfermedad vascular, a los que se les practicó un seguimiento durante 4,5 años. El estudio se realizó en 267 hospitales de 19 países, entre 1994 y 1999. Los pacientes se asignaron para recibir ramipril (n = 2.837) o placebo (n = 2.883).

La principal medida de los resultados fue el diagnóstico de diabetes comparando entre ambos grupos.

103 individuos (3,6%) del grupo de ramipril desarrollaron diabetes, en comparación con los 155 (5,4%) que la desarrollaron en el grupo del placebo (riesgo relativo [RR] 0,66; P < 0,001). Estos resultados se mantenían de forma consistente en el examen de los subgrupos.

Yusuf et al. concluyen que ramipril se asocia a proporciones más bajas de nuevos diagnósticos de diabetes en individuos de alto riesgo. Destacan que estos resultados presentan importantes implicaciones clínicas y de salud pública, si bien esta hipótesis requiere una confirmación prospectiva.

COMENTARIO

Este estudio demuestra un fuerte efecto protector del ramipril y, presumiblemente, también de otros inhibidores de la ECA. Yusuf et al. tienen especial cuidado en señalar que este estudio no había sido diseñado para comprobar el desarrollo de diabetes y, en consecuencia, necesita de estudios adicionales que lo confirmen, algunos de los cuales se están realizando en la actualidad. La valoración de la reducción de la diabetes con el ramipril y antidiabéticos orales entre los individuos con alteración de la tolerancia a la glucosa probablemente evaluará si el ramipril, al menos, puede prevenir algunos casos de diabetes.

Yusuf et al. refieren cómo en el *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS)¹ y en el *Captopril Prevention Project*² los pacientes aleatorizados para recibir inhibidores de la ECA tenían niveles más bajos de HbA1c o un menor desarrollo de diabetes en comparación con los que tomaban diuréticos o betabloqueantes. Sin embargo no está claro si las diferencias observadas se deben a los efectos protectores de los inhibidores de la ECA o a un efecto adverso de los diuréticos y betabloqueantes.

Yusuf et al. manifiestan desconocer los mecanismos por los que los inhibidores de ECA mejoran la resistencia de la insulina o preservan la función las células beta. Refieren que la pérdida de potasio disminuye en aquellos pacientes que toman inhibidores de ECA, y hay un aumento del flujo sanguíneo sobre las células de los islotes debido a una reducción de la vasoconstricción del páncreas. Con ello se retrasa o invierte el declinar funcional de las células beta. Esto es interesante; sin embargo, se ha demostrado que tanto los inhibidores de la ECA como los bloqueantes de los canales del calcio aumentan la disponibilidad de la glucosa³. Por tanto,

es posible que cualquier fármaco que aumente la disponibilidad de la glucosa puede ser beneficioso.

También sería interesante saber si los antagonistas de los receptores de la angiotensina II tendrían el mismo efecto que los inhibidores de la ECA ya que ambos tienen efectos diferentes sobre los niveles de bradiquinina. La bradiquinina aumenta con los inhibidores de la ECA debido a la disminución de su degradación, pero no con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. La bradiquinina es un potente estimulante del óxido nítrico y, en consecuencia, aumenta el flujo sanguíneo en los vasos pequeños y causa vasodilación⁴.

Bibliografía

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (UKPDS 39) *BMJ* 1998;317:713-720.
3. Bonora E, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 1544-1550.

Ralph R. Hall, MD, FACP

Emeritus Professor of Medicine, University of Missouri-Kansas City School of Medicine, es Associate Editor de Internal Medicine Alert

un estudio que aún continúa en el cual se realiza una evaluación prospectiva de más de 5.000 personas entre 18-30 años¹. Para recopilar la información sobre la dieta, la actividad, el consumo de cigarrillos, los datos personales y la educación se cumplimentaron cuestionarios al inicio y a los 7 años. Pereira et al. incluyeron detalles muy elaborados sobre la obtención y evaluación de la información alimentaria. La leche, las bebidas lácteas, la mantequilla, la nata y los quesos componían aproximadamente el 90% de la ingestión de productos lácteos en esta muestra. También recopilaron datos y controles sobre otros factores de la dieta, como cereales integrales, refrescos, pescado y fruta. Se realizaron mediciones corporales de: talla, peso, índice de masa corporal (IMC), cociente cintura-cadera (CCC) y presión arterial. Los datos analíticos consistieron en medición en ayunas de triglicéridos, insulina, glucosa y HDL-C. En el análisis se incluyeron 3.157 participantes en total.

El síndrome de resistencia a la insulina (SRI) se definió como la presencia de 2 o más de los 4 componentes siguientes:

1. homeostasis anormal de glucosa (concentración de insulina plasmática en ayunas superior o igual a 20 microunidades por ml, glucemia en ayunas superior o igual a 110 mg/dl o uso de medicamentos para controlar la glucemia);
2. obesidad (IMC superior o igual a 30 kg/m² o un CCC al menos de 0,85 en las mujeres y 0,90 en los varones);
3. presión arterial elevada (superior o igual a 130/85 o uso de fármacos antihipertensivos); o
4. dislipidemia (HDL-C inferior a 35 mg/dl o triglicéridos superiores a 200 mg/dl).

La ingestión de productos lácteos fue mayor en los sujetos de raza blanca que en los de raza negra, y menor en los sujetos con sobrepeso que en los de peso normal. El consumo de productos lácteos se asocia positivamente con la ingestión de cereales integrales, fruta, verdura y grasa saturada, y negativamente con el consumo de refrescos azucarados.

Las tasas de incidencia de SRI fueron mayores en los sujetos que tenían sobrepeso (IMC superior a 25 kg/m²) en el momento basal y en los de raza negra. En cuanto

¿Mala leche?

Pereira MA, et al. *JAMA* 2002;287:2081-2089.

Resumen

La ingestión de productos lácteos se relaciona con el riesgo de síndrome de resistencia a la insulina.

Este artículo es consecuencia del estudio CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*),

a las personas con sobrepeso, hubo una reducción coherente de la incidencia de cada uno de los 4 componentes del SRI cuando aumentó el consumo de productos lácteos, encontrándose una relación mucho más débil entre la ingestión de lácteos y estos hallazgos en las personas de peso normal. En cuanto a los sujetos con sobrepeso, la relación de posibilidades (OR) entre el SRI y la ingestión de productos lácteos fue fuerte y negativa, con una OR de 0,29 entre los casos de la categoría mayor de ingestión de productos lácteos (35 o más raciones a la semana) y 1,15 en los pertenecientes a la categoría inferior (0-10 raciones a la semana). Esta relación no se modificó esencialmente cuando se controlaron los datos personales, los demás factores no alimentarios del estilo de vida, la fibra de la dieta y el consumo de proteínas.

Esta relación pareció ser independiente de la ingestión de productos lácteos enteros o desnatados. La ingestión de fibra y productos lácteos pareció ejercer un efecto conjunto independiente sobre la reducción del SRI, mientras que el aumento de proteínas de la leche aumentó la incidencia del síndrome. En general, la relación de SRI se redujo en torno a un 21% por cada ración diaria de productos lácteos.

COMENTARIO

¿Cuándo fue la última vez que tuvo a un paciente con sobrepeso que caminaba bebiendo leche? Aunque esto sucede raramente, el número de personas obesas que caminan alegremente por mi consulta llevando bebidas con caféina, con gas, azucaradas y llenas de calorías en forma de latas de refrescos es asombroso.

Algunos datos sugerían que los productos lácteos podrían tener efectos positivos sobre el control del peso^{2,3}. Es posible que la lactosa, la grasa y las proteínas que contienen estos productos puedan afectar a la saciedad y quizás reducir la ingestión de calorías de otras fuentes (por ejemplo, de refrescos). Otra posibilidad es que el calcio o el magnesio de los productos lácteos justifiquen los resultados que se presentan. La ingestión de calcio o de productos lácteos puede asociarse con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular⁴⁻⁶, aunque en este estudio Pereira et al. no encon-

traron cambios significativos en los resultados cuando controlaron la ingestión de alimentos ricos en carbohidratos o en calcio.

El SRI, también conocido como síndrome metabólico o síndrome X, es una constelación de factores de riesgo que aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes. Parece que su prevalencia está en aumento, lo que puede explicar la meseta que muestran ahora las tasas de enfermedad cardiovascular, antes en descenso.

Es importante comentar que el aumento de la prevalencia de SRI coincide con la mayor cantidad de ingestión de bebidas gaseosas por los adolescentes y adultos jóvenes, a la vez que disminuye en ellos el consumo de productos lácteos (principalmente, leche)⁷. Pereira et al. concluyeron que "... el aumento del consumo de productos lácteos puede proteger a las personas con sobrepeso del desarrollo de obesidad y SRI, que son los factores de riesgo clave de la diabetes de tipo 2 y de la enfermedad cardiovascular". En mi opinión, su recomendación, que se apoya en este estudio, sólo funcionará si los sujetos reemplazan algunos elementos de la dieta (preferiblemente, las bebidas gaseosas) por leche y no sólo cuando se aumente la ingestión total añadiendo más leche a la dieta. En el caso de la obesidad, el problema principal sigue siendo que se consumen más calorías que las que se están quemando.

Bibliografía

1. Friedman GD, et al. *J Clin Epidemiol* 1988;41:1105-1116.
2. Carruth BR, Skinner J. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:5559-5566.
3. Zemel M, et al. *FASEB J* 2000;14:1132-1138.
4. Ascherio A, et al. *Hypertension* 1996;27:1065-1072.
5. Bostick RM, et al. *Am J Epidemiol* 1999;149:151-161.
6. Abbott RD, et al. *Stroke* 1996;27:813-818.
7. Cavadini C, Siega-Riz Am, Popkin BM. *Arch Dis Child* 2000;83:18-24.

Barbara A. Phillips, MD, MSPH

Professor of Medicine, University of Kentucky;
Director, Sleep Disorders Center,
Samaritan Hospital, Lexington, KY

Tratamiento intensivo de la diabetes y grosor de la íntima-media carotídea en pacientes DM1

Nathan DM, Lachin J, Cleary P, et al. *New England Journal of Medicine* 2003, 23;348:2294-2303

Introducción

La enfermedad cardiovascular causa importante morbi-mortalidad en pacientes DM1, aunque los factores de riesgo específicos y el rol de la hiperglucemia crónica en este sentido son desconocidos. Examinamos la progresión del grosor de las capas íntima-media de la carótida, una medida de aterosclerosis en una población con DM1.

Métodos

Como parte del estudio "Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications" (EDIC), a 1.229 pacientes con DM1 se les realizó ultrasonografía modo B de las arterias carótida interna y común entre 1994-1996 y 1998-2000. Determinamos el grosor de la íntima media en 611 pacientes que fueron asignados de forma randomizada a tratamiento antidiabético convencional y en 618 a los que se asignó tratamiento intensivo.

Resultados

En el primer año del estudio EDIC, el grosor de la íntima-media de la carótida era similar, ajustado por edad y sexo, a la de la población no diabética. Tras 6 años, el grosor de la íntima-media era significativamente mayor en el grupo de diabéticos que en el de controles. La progresión media del grosor era significativamente menor en el grupo que recibió tratamiento intensivo que en el que recibió terapia convencional (progresión del grosor de la íntima-media de la carótida común, 0,032 vs 0,046 mm; $P < 0,01$; y progresión combinada de grosor en arteria carótida común e interna, -0,155 vs 0,007; $P = 0,02$) tras ajustar por otros factores de riesgo. La progresión del grosor de la íntima-media de la carótida, se

asociaba con la edad, la tensión arterial sistólica, el tabaquismo, la relación LDL/HDL colesterol, el índice de excreción urinaria de albúmina y con el valor medio de hemoglobina glicosilada en el tiempo de seguimiento (6,5 años).

Conclusiones

El tratamiento intensivo durante el estudio, resultó en una menor progresión del grosor de la íntima-media carotídea.

COMENTARIO

El artículo presentado por Nathan et al, incide sobre un aspecto especialmente importante y en el que no existe evidencia científica en el momento actual: el papel del control glucémico adecuado en la prevención de enfermedad macrovascular. Aunque se intuye que la incidencia de eventos macrovasculares en pacientes diabéticos es inversamente proporcional al control de la glucemia, este aspecto no ha sido demostrado, desviándose la atención y orientándose el tratamiento hacia otras comorbilidades frecuentes en los diabéticos como la hipertensión o la dislipemia. En estas patologías y a través de diversos estudios poblacionales, se ha confirmado que el control estricto se traduce en una reducción de las tasas de morbimortalidad de origen macrovascular.

Por ello es importante la realización de estudios como el presentado en el que se ofrece una base etiopatogénica y se apunta el control glucémico estricto como un posible factor de prevención primaria.

Bibliografía

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853. [Erratum, *Lancet* 1999;354:602.
2. Dorman JS, Laporte RE, Kuller LH, et al. The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM)

morbidity and mortality study: mortality results.

Diabetes 1984;33:271-276

3. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC): design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort.

Diabetes Care 1999;22:99-111

4. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media

thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999;340:14-22

Ana Isabel Jiménez Millán

U. Obesidad
HGU Gregorio Marañón
Madrid