

equivalentes, en cuanto a riesgo cardiovascular, a la presión arterial en la consulta.

La tendencia de los últimos años a la reducción de cifras tensionales objetivo en poblaciones hipertensas seleccionadas (diabéticos, enfermedad clínica asociada, lesión de órganos diana) debería trasladarse también a la presión ambulatoria. Sin embargo, mientras no dispongamos de más información parece razonable considerar ya los puntos de corte de presión ambulatoria propuestos por Kikuya et al en estos grupos de pacientes. En este sentido, algunos autores (Verdecchia et al) proponen modificar también la definición de hipertensión clínica aislada y considerar a 130/80 mmHg el punto de corte de presión ambulatoria media diurna.

E. Vinyoles

El bloqueo de la interleukina-1 mejora la glucemia y la función secretora de las células beta al mismo tiempo que reduce los marcadores de inflamación sistémica

Los resultados de este estudio sugieren que antagonizar los efectos de la interleukina (IL)-1 con el antagonista recombinante del receptor de IL-1 (AR IL-1) anakinra tiene efectos beneficiosos en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), sin que aumenten los efectos secundarios que podrían derivarse del bloqueo inmunitario.

Antecedentes. La función de las células beta del páncreas se deteriora progresivamente a medida que se alarga la duración de la enfermedad. Ello es debido en gran parte a la aceleración del fenómeno de apoptosis celular y esta situación podría estar favorecida por la IL-1 β , una citoquina proinflamatoria implicada en la destrucción de células beta en la diabetes tipo 1 (DM1), pero que también se produce en cultivos de células pancreáticas de pacientes con DM2 en determinadas condiciones de hiperglucemia del medio.

Estos hallazgos sugieren que la producción en el interior de los islotes pancreáticos de mediadores inflamatorios puede jugar un papel en la patogénesis de la DM2 y que la IL-1 β podría ser una potencial diana terapéutica para preservar la masa celular y la función de las células beta del páncreas.

Anakinra es una versión farmacológica del AR IL-1 natural obtenida por técnica recombinante. Existe una amplia experiencia con este fármaco en el tratamiento de la artritis reumatoide. El AR IL-1

bloquea los efectos de la IL-1 α y de la IL-1 β , dos tipos de IL-1 que son producidas por numerosas células, como, por ejemplo, linfocitos, células endoteliales, adipocitos y células beta del páncreas. De esta manera, anakinra protegería teóricamente las células beta de la afectación funcional y de la apoptosis inducidas por la hiperglucemia, como se ha demostrado experimentalmente.

La hipótesis que plantean los autores de este trabajo es que interviniendo en el balance entre el AR IL-1 y la IL-1 β se podría ayudar a mejorar el control de la glucemia y se favorecería la supervivencia de las células pancreáticas en los pacientes afectados de DM2.

Material y métodos. Se trata de un ensayo clínico controlado con placebo, doble ciego, de estudio de grupos paralelos, en el que han participado 70 pacientes diagnosticados de DM2 que fueron aleatorizados para recibir 100 mg al día de anakinra por vía subcutánea o placebo durante un período de 13 semanas.

Basalmente y al final del estudio, a todos los pacientes se les realizó una prueba de sobrecarga oral de glucosa, una prueba de glucagón y una prueba de vasodilatación con 5 mg de arginina. Además, a 35 pacientes se les practicó un estudio de clampaje-euglucémico.

El objetivo principal del estudio fue analizar las diferencias en los niveles de hemoglobina glicosilada al inicio y al final del estudio y los objetivos secundarios se centraron en la observación de los posibles cambios en la función de las células beta, la sensibilidad a la insulina y los marcadores de inflamación entre ambos grupos.

Resultados. Al finalizar el estudio el grupo de pacientes tratados con anakinra presentaba niveles de hemoglobina glicosilada un 0,46% más bajos que el grupo placebo ($p=0,003$), había mejorado la secreción de péptido C ($p=0,005$) y se había reducido el cociente proinsulina/insulina ($p=0,005$). También disminuyeron significativamente los niveles de IL-6 ($p<0,001$) y de proteína C reactiva ($p=0,002$).

Por el contrario, los niveles de resistencia a la insulina, la expresión del gen regulado por insulina en músculo esquelético, los niveles de adipocitina y el índice de masa corporal fueron similares en los dos grupos de estudio.

No se observaron efectos adversos de importancia en el grupo tratado con anakinra.

Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Volund A, Ehses JA, Seifert B, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med.* 2007;356:1517-26.

Comentario

Al contrario de lo que ocurre en la DM1, donde la respuesta autoinmune contra las células beta es la principal causa de la enfermedad, en la

DM2 la resistencia a la insulina parece ser el mecanismo clave del proceso, sin que se sepa de qué manera este fenómeno es capaz de desencadenar el fallo de las células beta.

El trabajo de Larsen et al proporciona una nueva visión de este mecanismo, que además tiene la peculiaridad de que podría ser compartido con la DM1 y que sugiere la posibilidad de un nuevo enfoque terapéutico a través del bloqueo de los efectos de la IL-1. Mediante este mecanismo no sólo se conseguiría un mejor control glucémico, sino que vendría acompañado de una marcada disminución de los mediadores de inflamación, lo cual podría verse también reflejado de forma positiva en las manifestaciones sistémicas de la enfermedad.

En los últimos años se ha puesto claramente de manifiesto que la inflamación es un fenómeno de una gran importancia patogénica que acompaña a los trastornos metabólicos, incluyendo la resistencia a la insulina, la obesidad y la DM2. De hecho, todas estas enfermedades se caracterizan desde este punto de vista por una anormal producción de citoquinas, un incremento de reactantes de fase aguda y de otros mediadores y una activación de toda una red de señales inflamatorias¹.

Una de las primeras evidencias al respecto fue el hallazgo de que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), otra citoquina proinflamatoria, estaba sobreexpresado en el tejido adiposo de ratones obesos. Además, el extendido uso de tratamientos anti-TNF- α en enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide ha proporcionado resultados que apoyan el importante papel de las citoquinas en la determinación de la sensibilidad sistémica a la insulina².

Larsen et al postulan en este trabajo la hipótesis de que la producción de IL-1 β en los islotes de células beta podría tener un importante papel en la patogénesis de la DM2 y que, por tanto, su bloqueo podría ser una potencial diana terapéutica para la preservación de la masa de células pancreáticas, extrapolando los efectos que tiene esta citoquina en la DM1.

Parece claro que los mecanismos efectores del fracaso de las células beta pueden ser muy similares en los dos tipos principales de diabetes, independientemente de cual haya sido el proceso que los haya iniciado. La glucotoxicidad y la lipotoxicidad inducen estrés oxidativo y regulan al alza la producción de citoquinas inflamatorias que conducen al daño celular y a la producción de apoptosis. De esta manera al aliviar el estrés sobre las células beta se abre la posibilidad de una nueva oferta terapéutica en todos los tipos de diabetes.

Hay que destacar en los resultados de este estudio que, a pesar de la obtención de sólo una modesta mejoría de la secreción de insulina, se

podrían esperar beneficios más importantes derivados de la caída de los niveles de proteína C reactiva y de IL-6, lo cual también podría contribuir a la mejoría de la sensibilidad a la insulina. Esta conclusión sería compatible con las ventajas que tienen fármacos como las glitazonas y las estatinas que también parecen disminuir la inflamación.

Estos resultados tampoco serían de extrañar teniendo en cuenta el alto nivel de integración y la interdependencia que muestran filogenéticamente los procesos metabólicos e inmunes en diversas especies, muy ligados posiblemente a la supervivencia³.

Bibliografía

1. Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, Joller-Jemelka H, Spinas GA, et al. Glucose-induced beta-cell production of IL1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest.* 2002;110:851-60.
2. González-Gay MA, De Matías JM, González-Juanatey C, García-Porrúa C, Sánchez-Andrade A, Martín J, et al. Anti-tumor necrosis factor- α blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:83-6.
3. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444:860-7.

J. L. Tovar

Diferencias en el control de la presión arterial y la mortalidad por ictus en España. Estudio PREV-ICTUS

El objetivo de este estudio fue analizar el riesgo de ictus y la prevalencia de distintos factores de riesgo cardiovascular, así como estudiar su relación con las tasas de mortalidad por ictus específicas para cada Comunidad Autónoma en España.

Se trata de un estudio transversal multicéntrico que incluye pacientes mayores de 60 años atendidos en centros de Atención Primaria de nuestro país. Se recogieron de todos ellos datos clínicos, bioquímicos y electrocardiográficos y se calculó el riesgo de ictus a 10 años según la tabla de Framingham. Las tasas de mortalidad de cada Comunidad Autónoma ajustadas por edad y sexo fueron aportadas por el Ministerio de Sanidad.

Se incluyeron 7.343 sujetos, con una edad media de 71,6 años. El 53,4% eran mujeres, el 34,4% obesos y el 27,1% diabéticos. En el 73% de los casos existía el diagnóstico previo de hipertensión arterial. Entre los pacientes hipertensos, el 29,1% mostraba cifras controladas de presión arterial. En el total de la población analizada, un 35,7% presentaba cifras de presión arterial controladas. Se