

Originales

THE DIABETES NUTRITION AND COMPLICATIONS TRIAL: NUTRITIONAL HABITS AMONG DIABETICS IN SPAIN AND THEIR ASSOCIATION WITH NEUROPATHY

Objective: To evaluate the influence of nutritional patterns on the presence and progression of diabetic distal neuropathy (DN) in a Spanish population with diabetes mellitus.

Methods: The Diabetes Nutrition and Complications Trial (DNCT) is a prospective, population-based, observational, multicenter study designed to determine the nutritional patterns, based on 7-day food diaries, of a population of 192 diabetic patients (93 with type 1 and 99 with type 2 diabetes mellitus) with longstanding diabetes mellitus (20 and 18 years of diabetes duration, respectively) and with acceptable glycemic control (6.9% and 6.4% HbA_{1c} values respectively), and their association with DN defined as a neuropathy disability score of ≥ 6 .

Results: At baseline, DN was diagnosed in 4 (4.3%) type 1 diabetic patients and in 14 (14.1%) type 2 diabetic patients. After a median follow-up period of 6.5 years, 10 (5.7%) new DN cases were detected (0.88 per 100 patients per year): one (1.1%) type 1 diabetic patient, (0.2 per 100 patients per year) and nine (10.6%) type 2 diabetic patients (1.6 per 100 patients per year). A total of 164 (85.4%) diabetic patients remained free of DN: 88 (94.6%) type 1 diabetic patients and 76 (76.8%) type 2 diabetic patients. Diabetic patients with progression to DN were older and had longer diabetes duration, as well as higher body mass index, waist circumference, systolic blood pressure, albumin excretion rate, and values of HbA_{1c}%, triglyceride, lipoprotein A, and apolipoprotein B (all $p < 0.05$) than diabetic patients who remained free of DN. Consumption of saturated fatty acids was significantly higher and the ratio monounsaturated/saturated and polyunsaturated/saturated fatty acids was significantly lower in patients with progression to DN than in those who remained free of DN ($p < 0.05$).

Conclusion: The data obtained from this study suggest that in patients with longstanding diabetes with near-optimal HbA_{1c} levels, diets with high monounsaturated/saturated and polyunsaturated/saturated fatty acid ratios may prevent the onset of DN. Several strategies should be developed to increase the consumption of polyunsaturated and monounsaturated fatty acids and to reduce intake of saturated fatty acids.

Key words: Nutrition. Unsaturated fat. Microvascular complications. Diabetes. Neuropathy.

Estudio sobre la nutrición en la diabetes y las complicaciones (DNCT): hábitos nutricionales en la población con diabetes en España y su relación con la presencia de neuropatía

GRUPO DE NUTRICIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES (GSEDNu)*

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

Objetivo: Evaluar la influencia de la alimentación en la aparición de polineuropatía (PN) en una población española con diabetes mellitus.

Métodos: El "Ensayo sobre la nutrición en la Diabetes y las Complicaciones (DNCT, Diabetes Nutrition and Complications Trial)" es un estudio prospectivo, poblacional multicéntrico y observacional diseñado para conocer los hábitos nutricionales, basado en un diario de consumo de alimentos durante 7 días, de una población de 192 pacientes con diabetes (93 tipo 1 y 99 tipo 2) de larga evolución (de 20 y 18 años de evolución, respectivamente), y con un aceptable grado de control glucémico (HbA_{1c} del 6,9 y el 6,4%, respectivamente), y su relación con la aparición de PND diagnosticada por una puntuación ≥ 6 del cuestionario de signos Neuropathy Disability Score.

Resultados: Inicialmente la PND se detectó en 4 (4,3%) pacientes con diabetes tipo 1 y 14 (14,1%) con diabetes tipo 2. Después de un seguimiento de 6,5 años, se detectaron 10 (5,7%) casos nuevos, 0,88 por 100 pacientes y año, 1 (1,1%) en pacientes diabéticos tipo 1, 0,2 por 100 pacientes y año, y 9 (10,6%) en pacientes diabéticos tipo 2, 1,6 por 100 pacientes y año. Mientras, 164 (85,4%) pacientes permanecieron sin datos de PND, 88 (94,6%) con diabetes tipo 1 y 76 (76,8%) con diabetes tipo 2. Los pacientes que desarrollaron PND presentaban una edad mayor y un mayor tiempo de evolución, así como un índice de masa corporal (IMC), un perímetro de la cintura, unas cifras de presión arterial sistólica y unos valores de HbA_{1c}, triglicéridos, lipoproteína A, apolipoproteína B y una tasa de excreción de albúmina mayores (todos $p < 0,05$) que los pacientes que permanecieron sin signos de PND. Los pacientes que desarrollaron PND consumieron una mayor proporción de grasa saturada, y presentaron un cociente poliinsaturada/saturada y monoinsaturada/saturada significativamente menor ($p < 0,05$) que los pacientes que no desarrollaron PND.

Conclusión: Los datos obtenidos en este estudio sugieren que el consumo de unas dietas con una proporción de grasa monoinsaturada/saturada y de poliinsaturada/saturada elevadas en personas con diabetes de larga evolución y con un aceptable grado de control glucémico puede prevenir la aparición de PND. Diferentes estrategias deben desarrollarse para inducir un incremento en el consumo de grasa poliinsaturada y monoinsaturada, y reducir el consumo de grasa saturada.

Palabras clave: Nutrición. Grasa insaturada. Complicaciones microvasculares. Diabetes. Neuropatía.

*En el apéndice 1 se detallan los miembros y centros participantes.

Correspondencia: L. Calle Pascual.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. 1.ª S. Hospital Clínico San Carlos.
Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: acalle.hcsc@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 9-2-2005; aceptado para su publicación el 25-4-2005.

INTRODUCCIÓN

La neuropatía es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus (DM); afecta a más del 50% de los pacientes a lo largo de la vida¹. La poli-neuropatía distal sensitivo-motora (PND) es la forma de presentación clínica más común, caracterizada por la reducción o pérdida de la sensibilidad, y en estadios más avanzados por la presencia de úlceras en los pies, llegando incluso a producirse la pérdida de la extremidad¹⁻⁴. Los cuestionarios de síntomas y signos representan la metodología más adecuada para la valoración epidemiológica de la PND³⁻⁵; se ha referido una prevalencia entre el 22 y 28%, que se incrementa con la edad y con la duración de la diabetes. Se han identificado varios factores asociados a la aparición de PND, incluidos el grado de control metabólico y la presencia de retinopatía, y otros factores que se encuentran también asociados al llamado síndrome metabólico, como la presencia de enfermedad cardiovascular, el hábito de fumar, la presencia de hipertensión arterial y valores elevados de triglicéridos y la presencia de microalbuminuria²⁻⁵. El control multifactorial de estos factores reduce la aparición de las complicaciones microvasculares⁶⁻⁸, incluida la PND como se ha referido recientemente⁹. El hecho de que estos factores de riesgo de PND pueden estar influidos por la alimentación⁶⁻¹⁰ sugiere que ésta puede desempeñar un papel en la aparición de la PND. Sin embargo, pocos estudios han valorado la relación entre alimentación y aparición de PND. A pesar de ello, se han propuesto diferentes estrategias nutricionales para el tratamiento de la PND, incluida la utilización de ácidos grasos esenciales, mioinositol, vitaminas, carnitina y ácido lipóico, entre otros¹¹⁻¹⁶, con resultados variables.

El estudio "Ensayo sobre la Nutrición en la Diabetes y las Complicaciones (DNCT, Diabetes Nutrition and Complications Trial)" es un estudio prospectivo, poblacional y multicéntrico, diseñado para conocer cuál es la alimentación habitual de los pacientes con diabetes en España y su relación con la presencia de las complicaciones de la diabetes.

En este trabajo referimos la evolución de los pacientes con diabetes incluidos en el estudio entre 1993-1995 y revaluados entre 1999-2000 en relación con la aparición de PND y su asociación con los hábitos nutricionales.

MÉTODOS

Pacientes

Participaron en el estudio un total de 192 pacientes con DM procedentes de 4 centros en España, 93 con DM tipo 1 (41 varones de $34,7 \pm 15,1$ años de edad y con $20,1 \pm 9,5$ años de evolución, y 52 mujeres de $36,7 \pm 12,8$ años de edad y con $18,9 \pm 10,1$ años de evolución) tratados con una dosis media de insulina de $45,1 \pm 16,2$ U/día, 18 (19,3%) que recibían tratamiento hipotensor (incremento en relación

con 1993: 42%) y 8 (8,6%) y tratamiento hipolipemiante (incremento en relación con 1993: 52%), y 99 con DM tipo 2 (42 varones de $66,6 \pm 8,6$ años y con un tiempo de evolución de $17,1 \pm 7,7$ años, y 57 mujeres de $66,3 \pm 11,0$ años de edad y $18,0 \pm 8,6$ años de evolución), 68 (68,6%) tratados con insulina (incremento en relación con 1993: 19,8%), con una dosis media de $43,1 \pm 34,4$ U/día, 29 (29,3%) con sulfonilureas (incremento del -8,1% en relación con 1993), y 23 (23,2%) con metformina (incremento del 100% en relación con 1993); 63 (63,6%) recibían tratamiento hipotensor (incremento del 38,2% en relación con 1993) y 42 (42,4%) recibían tratamiento hipolipemiante (incremento del 51,2% en relación con 1993). Se incluyó a los pacientes en el estudio DNCT en 1993-1995 y acudieron a las consultas de diabetes de 4 centros entre 1999-2000 completando el estudio. Los requerimientos que debían cumplir eran los siguientes: haber sido diagnosticados de diabetes y tratados en el mismo centro al menos 1 año antes al comienzo del estudio en 1993; haber sido incluidos en la muestra de pacientes estudiados en 1993; ser capaz de rellenar de forma adecuada el diario de alimentación y dar el consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Coordinador (HCSC) y fue conducido de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki.

Diseño experimental

El diario de alimentación fue el instrumento elegido para conocer la alimentación habitual de las personas con diabetes. Una descripción amplia del diseño experimental se ha referido previamente^{17,18}. En resumen, el diario de alimentación tenía 10 hojas¹⁹. La primera hoja contenía los datos demográficos del paciente, el centro de procedencia y la fecha de realización del diario. En las 2 páginas siguientes se suministraba información sobre los objetivos del estudio y sobre cómo debían rellenar el diario, haciendo especial énfasis en que para conocer lo que realmente comen y beben debían escribir todo lo que comían y bebían mientras realizaban su vida habitual, incluida la cantidad de alimento o bebida consumida, y no lo que creían que debían comer o beber. Se les recomendaban pesar los alimentos siempre y cuando esto no modificara su vida habitual, es decir mientras comían en su domicilio. Como el objetivo del estudio era estimar el consumo de alimentos mientras realizaban su vida habitual, los pacientes recibieron información exhaustiva para transformar en peso las raciones de alimentos consumidos fuera de su domicilio, utilizando como equivalencias los instrumentos de uso cotidiano (tamaño y contenido de vasos, tazas o platos, cucharadas o punta de cuchillos), adaptados a los diferentes tipos de alimentos consumidos más frecuentemente en España. Esta información la utilizaban cuando comían fuera de su casa mientras realizaban su vida habitual y no era posible pesar los alimentos. Por último, el diario de alimentación contenía 7 hojas en blanco donde debían escribir de forma prospectiva todos los alimentos y bebidas que consumían durante los 7 días siguientes a su entrega.

El diario de alimentación se considera el instrumento más adecuado para conocer la alimentación habitual de las personas, y sus desviaciones cuando se analizan suficientes días. Teniendo en cuenta la variabilidad en el consumo de alimentos en poblaciones del área mediterránea y su disponibilidad estacional, se analizaron el consumo de alimentos durante 7 días consecutivos, y se incluyó a los pacientes a lo largo de un año, según los datos obtenidos en un estudio piloto¹⁹.

TABLA 1. Características antropométricas y bioquímicas de los pacientes diabéticos con polineuropatía (1993-2000)

	Ausencia		Presencia		Conversión	
	1999-2000	Cambio	1999-2000	Cambio	1999-2000	Cambio
n (V/M)	164 (72/92)		18 (6/12)		10 (5/5)	
DM tipo (1/2)	88/76		4/14		1/9	
Edad (años)	50 (29-64)		69 (64-76) ^a		73 (68-79) ^b	
Tiempo de evolución (años)	18,7 (9,8-26,8)		21,5 (11,3-29,6) ^a		20,1 (10,7-27,3) ^b	
Peso (kg)	69,1 (62-76,3)		70,3 (62,2-80,9)	3,3	74,6 (68,1-93,4) ^b	7,1
IMC (kg/m ²)	26,3 (22,8-29,4)	11,4	28,9 (24,6-30,6) ^a	3,3	29,9 (27,2-32,8) ^b	7,1
Perímetro cintura (cm)	87 (75-98)	1,4	101 (89-108) ^a	5,7	108 (104-122) ^b	10,2
PA sistólica (mmHg)	130 (116-150)	-3,4	140 (133-152) ^a	-2,5	140 (130-155) ^b	8,4
PA diastólica (mmHg)	80 (70-85)	-1,7	80 (75-82)	-1,1	80 (73-85)	6,5
HbA _{1c} (%)	6,6 (5,6-7,9)	-23,7	7,1 (6,4-8,1) ^a	-6,7	7,5 (6,5-9,1) ^b	-32,4
Colesterol (mg/dl)	205 (175-226)	-1,7	208 (172-230)	6,4	212 (175-229)	-5,8
cHDL (mg/dl)	61 (53-70)	22,3	60 (44-69)	22,8	64 (52-75)	37,0
cLDL (mg/dl)	120 (95-142)	-4,5	107 (74-116)	-20,4	124 (108-135)	-11,0
Triglicéridos (mg/dl)	79 (58-109)	-1,1	86 (62-114)	-9,7	105 (75-142) ^b	11,5
Apolipoproteína A1 (mg/dl)	154 (138-172)	n.e.	146 (127-162)	n.e.	158 (144-169)	n.e.
Apolipoproteína B (mg/dl)	90 (71-110)	n.e.	92 (76-104)	n.e.	102 (79-117) ^b	n.e.
Lp(a) (mg/dl)	13 (9,6-29,3)	n.e.	16,7 (11-99) ^a	n.e.	21 (9,6-86,4) ^b	n.e.
AER (mg/g creatinina)	5,4 (3,5-21,3)	n.e.	19,5 (5,2-117,5) ^a	n.e.	40,6 (4,4-98,2) ^b	n.e.

Resultados expresados como mediana (Q1-Q3). V: varón M: mujer; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; PA: presión sistólica; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.^ap < 0,05 presencia frente a ausencia.^bp < 0,05 conversión frente a ausencia. Cambio calculado como (valor en 2000-valor en 1993) × 100/valor 1993. n.e.: no evaluado en 1993.

Los diarios de alimentación se devolvieron en persona en cada centro donde se validaron y remitieron posteriormente al centro coordinador donde fueron introducidos por la misma persona en un programa informático diseñado para transformar el peso de los alimentos en macronutrientes. El programa utiliza tablas de composición de alimentos española, que contiene el análisis de los 387 alimentos y bebidas más habitualmente consumidos en España²⁰. Si el alimento que consumía el paciente no estaba incluido en la tabla, se utilizaron los datos suministrados en la etiqueta del producto. Si la estimación de la energía consumida basada en el diario de alimentación era inferior al consumo mínimo energético calculado (1,2 × metabolismo basal × edad, sexo y peso) se excluía al paciente del estudio. Los cambios en el consumo de nutrientes surgidos entre 1993 y 2000 se expresan como incremento porcentual que se calculó utilizando la siguiente fórmula:

$$\left(\frac{\text{Consumo en el año 2000} - \text{consumo en el año 1993}}{\text{consumo en el año 1993}} \right) \times 100$$

El peso corporal, la presión arterial y la medición del perímetro de la cintura y de la cadera se determinaron en la primera visita cuando se les hacía entrega del diario de alimentación. La presencia de neuropatía se consideró en función de la puntuación ≥ 6 del cuestionario de signos Neuropathy Disability Score (NDS)^{3,4}. Durante los siguientes 7 días mientras rellenaban el diario, debían acudir al laboratorio donde se obtuvo una muestra de sangre después de un período de 10 h de ayunas para determinar los valores de HbA_{1c} estandarizados al DCCT, colesterol total, triglicéridos, apolipoproteína A1 y de apolipoproteína B (autoanalizador), y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (método enzimático después de la precipitación con dextrano y MgCl₂) y para realizar el estudio genético. Asimismo, en una muestra aséptica de la primera orina de la mañana se determinaron los valores de creatinina y albúmina.

El ADN genómico se obtuvo de los leucocitos de sangre periférica y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se empleó para amplificar los fragmentos de ANA. Se determinaron, como se ha referido²¹, los siguientes polimorfismos:

gen de la apolipoproteína E (E2, E3 y E4), gen de la proteína de transferencia de los ésteres de colesterol (I 405V, y Taq I), gen de la apolipoproteína A1 (-75, y +83), gen de la paraxonasa (L55M, y Q192R), gen de la enzima de conversión de la angiotensina (I/D), gen del receptor tipo 1 de la angiotensina II (A1 166C), gen del angiotensinógeno (M235T), genes de las enzimas del metabolismo de la homocisteína, metilen tetrahidrofolato reductasa (C667T), cistationina beta sintetasa (I/D), y metionina sintetasa (G2756A).

Estudio estadístico

Se realizó el siguiente análisis estadístico. Los datos descriptivos se expresan como media ± desviación estándar de la media, y como mediana y rango intercuartílico (o cuartiles 1 y 3). Las pruebas paramétricas, el análisis de varianza y la prueba de Student-Newman-Keuls para la comparación de medias, y las no paramétricas de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis se emplearon para determinar si las diferencias entre los valores de los diferentes grupos comparados eran significativas. Se empleó el análisis con tablas de contingencia para determinar si 2 variables estaban relacionadas.

RESULTADOS

Se diagnosticaron dieciocho (9,4%) pacientes de PND al inicio del estudio, 4 (4,3%) con DM tipo 1 y 14 (14,1%) con DM tipo 2. Un total de 10 (5,7%) pacientes desarrollaron PND a lo largo del estudio (tasa anual × 100 pacientes 0,88), 1 (1,1%) con DM tipo 1 (tasa anual × 100 pacientes 0,2) y 9 (10,6%) con diabetes tipo 2 (tasa anual × 100 pacientes 1,6), mientras que 164 (85,4%) sujetos con DM permanecieron sin signos de PND, 88 (94,6%) con DM tipo 1 y 76 (76,8%) con DM tipo 2.

TABLA 2. Hábitos nutricionales de los pacientes diabéticos con polineuropatía (1993-2000)

	Ausencia		Presencia		Conversión	
	1999-2000	Cambio	1999-2000	Cambio	1999-2000	Cambio
Energía (Kcal/día)	1.799 (1.554-2.212)	-1,7	1.670 (1.358-1.974)	1,7	1.697 (1.640-2.046)	1,2
Carbohidratos (%)	37,8 (34,4-42,1)	0,0	38,7 (34,4-44,0)	0,4	42,3 (36,9-44,1)	13,4
(g)	166 (137-212)	-4,7	170 (132-194)	6,1	174 (146-206)	8,6
Proteínas (%)	19,3 (17,2-21,5)	-5,3	19,8 (17,3-22,8)	-5,9	22,3 (19,4-24,6)	0,7
(g)	86,7 (73,7-99,5)	-7,8	81,3 (73,1-100,1)	-4,3	100,3 (83,4-103,7)	1,3
Grasa total (%)	40,2 (36,8-45,0)	7,5	39,6 (35,6-42,4)	13,1	35,7 (32-40,1)	-17,0
(g)	80,5 (69,0-103,1)	1,4	71,7 (55,9-92,0)	2,9	74,4 (61,1-80,4)	-5,9
SFA (%)	29,4 (23,1-34,6)	-3,3	35,8 (30,9-44,1) ^a	16,6	36,1 (32,0-42,8) ^b	10,2
MUFA (%)	55,9 (51,5-63,4)	6,2	51,6 (46,1-55,5)	7,6	51,1 (48,6-53,1)	-0,8
PUFA (%)	13,9 (11,6-15,4)	0,0	12,3 (10,1-13,0)	-11,5	11,4 (9,8-13,4)	-14,8
Colesterol (mg)	351 (285-438)	-11,3	303 (216-351)	2,2	373 (318-433)	3,3
MUFA/SFA	1,92 (1,46-2,12)	22,5	1,44 (1,31-1,62) ^a	-5,7	1,38 (1,22-1,56) ^b	-16,9
PUFA/SFA	0,40 (0,31-0,57)	12,4	0,35 (0,29-0,40) ^a	-28,4	0,31 (0,26-0,38) ^b	-13,5
Fibra (g)	17,3 (12,9-21,1)	-13,5	17,5 (15,0-26,3)	-22,3	21,1 (18,9-29,8)	3,1
Alcohol (%)	0,8 (0,0-6,2)	5,9	0,0 (0,0-17,3)	8,5	0,0 (0,0-9,2)	-7,8

Resultados expresados como mediana (Q1-Q3). SFA: grasa saturada; MUFA: grasa monoinsaturada; PUFA: grasa poliinsaturada. ^ap < 0,05, presencia frente a ausencia. ^bp < 0,05, conversión frente a ausencia. Cambio calculado como (valor en 2000- valor en 1993) × 100/valor 1993.

TABLA 3. Objetivos terapéuticos y adhesión a las recomendaciones nutricionales de la población con diabetes y polineuropatía

n (V/M)	Ausencia 164 (72/92)	Presencia 18 (6/12)	Conversión 10 (5/5)
Objetivos terapéuticos			
cLDL < 100 mg/dl	47 (28,7)	7 (38,9)	1 (10,0)
cHDL > 40/50 mg/dl (V/M)	142 (86,6)	14 (77,8)	8 (80,0)
Sin cHDL < 130 mg/dl	153 (93,3)	17 (94,4)	8 (80,0)
Triglicéridos < 150 mg/dl	142 (86,6)	16 (88,9)	8 (80,0)
PA sistólica < 130 mmHg	59 (36,0)	3 (16,7)	1 (10,0)
PA diastólica < 80 mmHg	73 (44,5)	7 (38,9)	3 (30,0)
Perímetro de cintura < 88/102 cm (M/V)	96 (58,5)	4 (22,2)	1 (10,0)
HbA _{1c}			
< 7,5%	99 (61,0)	10 (55,6)	4 (40,0)
< 7%	83 (51,2)	8 (44,5)	3 (30,0)
< 6,5%	70 (42,7)	5 (27,8)	2 (20,0)
Adhesión a las recomendaciones nutricionales (ADA)			
CHO + MUFA > 60%	66 (40,2)	5 (27,8)	3 (30,0)
SFA < 10%	42 (25,6)	6 (33,3)	3 (30,0)
PUFA > 10%	22 (13,4)	2 (11,1)	1 (10,0)
Colesterol < 300 mg/día	45 (27,4)	9 (50,0)	2 (20,0)
Proteínas 10-20%	96 (58,5)	8 (44,5)	3 (30,0)
Fibra > 15 g/día	95 (57,9)	10 (55,6)	9 (90,0)
PUFA/SFA > 0,4	82 (50,0)	4 (22,2) ^a	1 (10,0) ^b
MUFA/SFA > 1,5	121 (73,8)	8 (44,7) ^a	4 (40,0) ^b

V: varón; M: mujer; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; PA: presión arterial; ADA: Asociación Americana de Diabetes; PUFA: grasa poliinsaturada; MUFA: grasa monoinsaturada; SFA: grasa saturada. ^ap < 0,05, presencia frente a ausencia. ^bp < 0,05, conversión frente a ausencia.

Las características de estos grupos de pacientes pueden observarse en la tabla 1.

Los pacientes que desarrollaron PND presentaban una edad mayor y un mayor tiempo de evolución de la diabetes que los pacientes que permanecieron sin PND. De forma semejante presentaron un índice de masa corporal (IMC), un perímetro de la cintura y unas cifras de presión arterial sistólica y unos valores de HbA_{1c}, triglicéridos, lipoproteína A, apolipoproteína B y una tasa de excreción de albúmina mayores (todos p < 0,05) que los pacientes que permanecieron sin signos de PND. Cambios semejantes se observan cuando se comparan los pacientes con PND al inicio del estudio

con los pacientes que persistieron sin signos de PND. Los datos pueden observarse en la tabla 1.

La tabla 2 muestra la distribución del consumo de macronutrientes en cada uno de los grupos que no mostraron diferencias estadísticas. Sin embargo, los pacientes que permanecieron sin signos de PND consumieron una menor proporción de grasa saturada, y presentaron un cociente de grasa poliinsaturada/saturada y monoinsaturada/saturada significativamente mayor (p < 0,05) que los pacientes que presentaron o desarrollaron PND en el estudio.

En la tabla 3 se muestra el porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos terapéuticos del tratamiento

TABLA 4. Tratamiento farmacológico, hábito tabáquico y genotipo de los pacientes con diabetes y con polineuropatía (1993-2000)

	Ausencia		Presencia		Conversión
Tratamiento					
Insulina/Hipoglucemian oral	138/26		16/2		9/1
Hipolipemiente (1993/2000)	13/35		6/13		2/2
Hipotensor (1993/2000)	27/43		13/16		5/7
Fumador (1993/2000)	15/23		1/2		2/2
Polimorfismos de los genes					
De la proteína de transferencia de los ésteres de colesterol					
Cetp1B: B1B1-B1 (%)	51/74	(31,1/45,1)	11/2	(61,1/11,1)	2/7 (20/70)
Cetp1405V II/IV (%)	77/63	(47,0/38,4)	8/6	(44,4/33,3)	5/5 (50/50)
De la apolipoproteína A1					
ApoA1 -75 GG/GA (%)	83/55	(50,6/33,5)	9/6	(50/33,3)	6/4 (60/40)
ApoA1 +83 CC/CT (%)	123/18	(75/11)	17/1	(94,4/5,6)	7/3 (70/30)
De la apolipoproteína E					
ApoE E4E4/E4E2 (%)	21/15	(12,8/9,1)	2/1	(11,1/5,6)	1/2 (10/20)
De la paraoxonasa					
PON 55 LL/ML (%)	30/96	(18,3/58,5)	5/3	(27,8/16,7)	3/3 (30/30)
PON 192 RR/QR (%)	75/57	(45,7/34,8)	7/7	(38,9/38,9)	5/5 (50/50)
Del sistema renina de la ECA					
ECA DD/ID (%)	52/71	(31,7/43,3)	8/4	(44,4/22,2)	4/6 (40/60)
Del receptor tipo 1 de la angiotensina					
AT1R CC/AC (%)	8/60	(4,9/36,6)	1/5	(5,6/27,8)	2/3 (20/30)
Del angiotensinógeno AGT TT/CT (%)	54/86	(32,9/52,4)	5/10	(27,8/55,6)	3/7 (30/70)
Del metabolismo de la homocisteína					
MTHFR TT/CT (%)	22/67	(13,4/40,9)	1/11	(5,6/61,1)	2/5 (20/50)
CBS DD/DI (%)	127/13	(77,4/7,9)	14/2	(77,8/11,1)	7/2 (70/20)
MS AA/AG (%)	109/29	(66,5/17,7)	13/2	(72,2/11,1)	6/4 (60/40)

Resultados expresados como n (%). Se refieren los polimorfismos considerados de riesgo en su presentación homocigota o heterocigota. ECA: enzima de conversión de la angiotensina.

TABLA 5. Variables predictivas de conversión a polineuropatía en análisis bivariente

	Valor de la χ^2	Significado estadístico
Edad	43.005	0,0001
IMC inicial	8.791	0,012
IMC final	9.273	0,010
Perímetro cintura inicial	17.242	0,0001
Perímetro cintura final	26.074	0,0001
Microalbuminuria	10.581	0,005
HbA _{1c}	24.991	0,0001
LDL colesterol	9.966	0,007
TA Sistólica	6.442	0,040
Fibra	7.685	0,021
Grasa total (%)	6.393	0,041
Colesterol dietético	6.101	0,047
MUFA/SFA	35.008	0,0001
PUFA/SFA	33.567	0,0001
MUFA	6.041	0,049
SFA	7.235	0,027
PUFA	5.050	0,080

MUFA: grasa monoinsaturada; PUFA: grasa poliinsaturada; SFA: grasa saturada; IMC: índice de masa corporal.

de la diabetes y que siguen las recomendaciones nutricionales y, como puede observarse, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes. Sin embargo, el porcentaje de pacientes que consumen una proporción de grasa monoinsaturada/saturada > 1,5 y de poliinsaturada/saturada > 0,4 es significativamente mayor en los pacientes que permanecieron sin datos de PND.

En la tabla 4 se muestran los datos referentes al porcentaje de pacientes que reciben tratamiento farma-

cológico, que son fumadores y que tienen los alelos considerados de riesgo en forma homocigota y heterocigota de los genes estudiados que afectan al metabolismo de los lípidos, del sistema de la renina y de la homocisteína. Los pacientes sin PND recibían con menor frecuencia medicamentos hipolipemiantes y antihipertensivos, en comparación con los que inicialmente tenían o desarrollaron PND. La distribución de los alelos considerados de riesgo fueron semejantes en todos los grupos de pacientes.

La tabla 5 muestra las variables predictivas para el desarrollo de PND. Además de la edad, el perímetro de la cintura, el valor de la HbA_{1c} y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, y la tensión arterial sistólica, el mayor consumo de grasa saturada y menor de poliinsaturada y monoinsaturada, y sobre todo un cociente poliinsaturada/saturada y monoinsaturada/saturada menor, se asocian de forma significativa a la aparición de PND (p < 0,001).

DISCUSIÓN

De acuerdo con los datos obtenidos en nuestro estudio, la prevalencia de PND fue del 4,3 y el 14,1% en sujetos con diabetes tipo 1 y tipo 2, respectivamente. Estas cifras son claramente inferiores a las referidas por Cabezas-Cerrato et al⁴, en cuyo estudio, utilizando la misma metodología, estimaron una prevalencia de 12,9% para pacientes con diabetes tipo 1 de una edad similar a los pacientes de nuestro estudio, y del 17%

con una duración de la diabetes de 17,5 años. De forma semejante estimaron una prevalencia del 28% para pacientes con diabetes tipo 2 con una edad similar a los sujetos de nuestro estudio, y también cuando la duración de la diabetes osciló entre los 15 y los 19 años. Para nosotros, éste es el primer estudio que refiere unos datos de incidencia de PND, estimando una tasa de aparición de PND de 0,88 por 100 pacientes y año, 0,2 para los pacientes con diabetes tipo 1, y 1,6 para los pacientes de diabetes tipo 2. Estas cifras son notablemente inferiores a las esperadas, teniendo en cuenta que los pacientes procedían de las consultas externas de Endocrinología y Nutrición, lugar donde habitualmente son remitidos los pacientes diabéticos con un mayor número de complicaciones. Sin embargo, si tenemos en cuenta tan sólo el valor de HbA_{1c}, principal factor de riesgo para el desarrollo de PND³⁻⁵, podríamos considerarlos esperables, pues el valor de la mediana de HbA_{1c} en cada grupo de pacientes fue inferior al 7,5%, lo que está calificado por el consenso europeo para el tratamiento de la diabetes tipo 2 como de bajo riesgo para desarrollar complicaciones microvasculares, incluida la PND²². Varios factores de riesgo para el desarrollo de PND ya referidos previamente se han identificado en el estudio actual³⁻¹⁰, como la edad y el tiempo de evolución entre los factores no modificables, y el valor de HbA_{1c}, triglicéridos y apolipoproteína B, junto con la presión arterial sistólica, el IMC y la circunferencia de la cintura entre los modificables.

Los resultados del presente estudio confirman que estas variables asociadas al desarrollo de PND son continuas, es decir el riesgo para desarrollar PND es proporcional a sus valores, aunque éstos se encuentren dentro de los valores considerados como objetivos terapéuticos. Es importante señalar que el número de pacientes que alcanzan los valores de estos parámetros considerados como óptimos o de bajo riesgo microvascular no es estadísticamente diferente entre los que presentan aparición de PND y los que permanecen sin signos de PND. Esto representa una oportunidad para evaluar el papel de la alimentación en la aparición de PND en este grupo de pacientes que se encuentran con un control metabólico de la diabetes que podemos considerar de bajo riesgo microvascular.

Según los resultados del estudio actual, la aparición de la PND se asocia a un mayor consumo de grasa saturada, y una menor proporción de la relación grasa monoinsaturada/saturada y poliinsaturada/saturada. Por otro lado, la proporción de pacientes que adhieren a las recomendaciones nutricionales y que alcanzan los objetivos terapéuticos del tratamiento de la diabetes no es diferente cuando comparamos los que desarrollan PND y los que persisten sin PND. Sin embargo, consumir una proporción de grasa monoinsaturada/saturada > 1,5 y poliinsaturada/saturada > 0,4 se asocia significativamente a la prevención de la aparición de PND.

Varios mecanismos que relacionan el tipo de grasa consumida y el desarrollo de microangiopatía pueden explicar estos hallazgos. En primer lugar, existen evi-

dencias experimentales del efecto protector del suplemento con ácidos grasos poliinsaturados de diferente procedencia sobre la aparición de disfunción neurológica²³⁻²⁷. Por otra parte, existen evidencias de que el consumo de grasa saturada induce resistencia a la insulina y un estado de hipercoagulabilidad^{28,29}, mientras que el consumo de grasa poliinsaturada inhibe la agregación plaquetaria, tiene efecto antiinflamatorio y reduce algunos factores proaterogénicos, de igual forma que un incremento del consumo de grasa poli o monoinsaturada modifica favorablemente el perfil lipoproteico y disminuye su capacidad oxidativa²⁸⁻³¹. Por otro lado, también puede modificar la expresión génica. Por lo tanto, parece lógico pensar que lograr una relación elevada en el consumo de grasa poliinsaturada/saturada y monoinsaturada/saturada se asocie a cambios favorables en los factores asociados a la PND. Un estudio reciente ha encontrado que estos cambios representan las variables nutricionales más importantes que se asocian a una disminución en la mortalidad cardiovascular^{32,33}. Los resultados de nuestro estudio apoyan esta hipótesis. Los parámetros nutricionales que se asocian a una reducción en la aparición de PND son una relación grasa monoinsaturada/grasa saturada > 1,5 y grasa poliinsaturada/grasa saturada > 0,4.

Los hallazgos del presente estudio son potencialmente importantes porque la PND es frecuente y se asocia a un incremento en el riesgo de presentar úlceras en los pies^{34,35} que precisan una amputación del miembro afectado³⁶⁻³⁸, produciendo un alto coste socioeconómico³⁸. El control estricto de la glucemia y de los factores de riesgo hasta alcanzar los valores más favorables posible, al menos hasta lograr los considerados como de bajo riesgo para desarrollar complicaciones microvasculares, es prioritario. Cuando estos objetivos son alcanzados, incrementar el consumo de grasa monoinsaturada y poliinsaturada y reducir el consumo de grasa saturada puede tener beneficios añadidos, incluso para reducir la incidencia de PND en personas con DM.

APÉNDICE 1. COMPOSICIÓN DEL GRUPO DE NUTRICIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

A. Picó y J. Serrano, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General de Alicante; P. Manzano, Servicio de Nutrición, Clínica Puerta de Hierro; Federico Casimiro Sorriquer-E. (Co-Coordinador), S. González y F. Tinahones, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Carlos Haya, Málaga; A.L. Calle-Pascual (Co-Coordinador), M.P. de Miguel, J.R. Calle, M.A. Rubio, E. Bordiu y C. Cárdenas, Servicio de Endocrinología y Nutrición y J. Bagazgoitia, Laboratorio de Diabetes, Hospital Clínico San Carlos, Madrid; A. Coloma y A. Ocaña, Laboratorio de Biología Molecular y Genética, Universidad Rey Juan Carlos; E. León y P. Matía, Servicio de Endocrinología y Nutrición, CEP Hermanos Sangrón, Área 1, Madrid; P.J. Martín Álvarez, Instituto del Frío, Colegio Juan de la Cierva, CSIC, Madrid.

Este artículo ha sido escrito por C. Cárdenas y A.L. Calle-Pascual de acuerdo con el grupo de trabajo. Todos los miembros han hecho comentarios relevantes del borrador y han participado activamente con sus opiniones y comentarios en la redacción final del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feldman EL, Russell JW, Sullivan KA, Golovoy D. New insights into the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 1999;12:553-63.
2. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetes foot ulcer (The Seattle Diabetic Foot Study). *Diabetes Care.* 1999;22:1036-42.
3. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, et al, y el EURODIAB IDDM Study Group. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia.* 1996;39:1377-84.
4. Cabezas-Cerrato J, and the Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic group. *Diabetologia.* 1998;41:1263-9.
5. Young MJ, Boulton AJM, MacLeod AF, Williams DRR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia.* 1993;36:150-4.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in the diabetes control in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
7. 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;352:837-53.
8. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28:103-17.
9. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-93.
10. Simmons Z, Feldman EL. Update on diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2002;15:595-603.
11. Jamal GA, Carmichael H. The effect of gamma-linolenic acid on human diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *Diabet Med.* 1990;7:319-23.
12. Keen H, Payan J, Allawi J, Walker J, Jamal GA, Weir AI, et al. The gamma-Linolenic Acid Multicenter Trial Group. Treatment of diabetic neuropathy with gamma-linolenic acid. *Diabetes Care.* 1993;16:8-15.
13. Sima AA, Dunlap JA, Davidson EP. Supplemental myo-inositol prevents L-fructose-induced diabetic neuropathy. *Diabetes.* 1997;46:301-6.
14. De Grandis D, Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levacecarnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs.* 2002;3:223-31.
15. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, et al, for the Sydney Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care.* 2003;26:770-6.
16. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schutte K, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial. ALADIN III Study Group. *Diabetes Care.* 1999;22:1296-301.
17. The Diabetes and Nutrition Study Group of the Spanish Diabetes Association (GSEDNu). Diabetes Nutrition and complications trial (DNCT): food intake and targets of diabetes treatment in a sample of Spanish people with diabetes. *Diabetes Care.* 1997;20:1078-80.
18. The Diabetes and Nutrition Study Group of the Spanish Diabetes Association (GSEDNu). Diabetes Nutrition and Complications Trial (DNCT): trends in nutritional pattern between 1993 and 2000 and targets of diabetes treatment in a sample of Spanish people with diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2004;27:984-7.
19. Grupo de la SED para el estudio de la nutrición (GSEDNu). Estudio sobre la nutrición y las complicaciones de la diabetes mellitus (DNCT): resultados de la fase inicial. Diseño del estudio. *Av Diabetol.* 1994;4:123-34.
20. Andujar MM, Moreiras-Varela O, Gil F. Tablas de composición de los alimentos. Madrid: Instituto de Nutrición y Bromatología CSIC; 1994.
21. Ocaña A, Coloma A, GSEDNu. Factores de riesgo micro y macrovascular en la diabetes mellitus. *Av Diabetol.* 2003;19:115-20.
22. European Diabetes Police Group 1999: a desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1999;16:253-66.
23. Burke JP, Fenton MR, Young W, Donatiello L. Polyunsaturated fatty acid supplementation in peripheral neuropathy. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1993;83:457-61.
24. Gerbi A, Maixent JM, Ansaldi JL, Pieilovisi G, Coste TC, Pellissier JF, et al. Fish oil supplementation prevents diabetes-induced nerve conduction velocity and neuroanatomical changes in rats. *J Nutr.* 1999;129:207-13.
25. Coste TC, Gerbi A, Vague P, Pieroni G, Raccach D. Neuroprotective effect of docosahexaenoic acid-enriched phospholipids in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes.* 2003;52:2578-85.
26. Head RJ, Mc Lennan PL, Raederstorff D, Muggli R, Burnard SL, McMurchie EJ. Prevention of nerve conduction deficit in diabetic rats by polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(Suppl 1):s386-s92.
27. Cameron NE, Cotter MA. Effects of protein kinase C beta inhibition on neurovascular dysfunction in diabetic rats: interaction with oxidative stress and essential fatty acid dysmetabolism. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18:315-23.
28. Summers LK, Fielding BA, Bradshaw HA, Ilic V, Beysen C, Clark ML, et al. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia.* 2002;45:369-77.
29. Harding AH, Sageant LA, Welch A, Oakes S, Lben RN, Bingham S, et al. Fat consumption and HbA_{1c} levels. *Diabetes Care.* 2001;24:1911-6.
30. Ramírez-Tortosa MC, López-Pedrosa JM, Suárez A, Ros E, Mataix J, Gil A. Olive oil and fish oil enriched diets modify plasma lipids and the susceptibility of low-density lipoproteins to oxidative modification in free-living male patients with peripheral vascular disease: the Spanish Nutrition Study. *Br J Nutr.* 1999;82:31-9.
31. Ramírez-Tortosa MC, López-Pedrosa JM, Suárez A, Ros E, Mataix J, Gil A. Effects of extra-virgin olive oil and fish oil supplementation on plasma lipids and susceptibility of low-density lipoproteins to oxidative modification in free-living male patients with peripheral vascular disease. *Clin Nutr.* 1999;18:167-74.

GSEDNu. Estudio sobre la nutrición en la diabetes y las complicaciones (DNCT): hábitos nutricionales en la población con diabetes en España y su relación con la presencia de neuropatía

32. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003;348:2599-608.
33. Hu FB. The Mediterranean diet and mortality: olive oil and beyond. *N Engl J Med.* 2003;348:2595-6.
34. Calle-Pascual AL, Duran A, Benedi A, Calvo MI, Charro A, Díaz JA, et al. Reduction in foot ulcer incidence. Relation to compliance with a prophylactic foot care program. *Diabetes Care.* 2001;24:405-7.
35. Calle-Pascual AL, Durán A, Benedi A, Calvo MI, Charro A, Díaz JA, et al. A preventative foot care programme for people with diabetes with different stages of neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;57:111-7.
36. The Global Lower Extremity Amputation Study Group. Epidemiology of lower extremity amputation in centres in Europe, North America and East Asia. *Br J Surg.* 2000;87:328-37.
37. Calle-Pascual AL, García-Torre N, Moraga I, Díaz JA, Durán A, Moñux G, et al. Epidemiology of nontraumatic lower-extremity amputation in Area 7, Madrid, between 1989 and 1999. A population-based study. *Diabetes Care.* 2001;24:1686-9.
38. Calle-Pascual AL, Redondo MJ, Ballesteros MD, Martínez-Salinas MA, Díaz JA, De Matías P, et al. Nontraumatic lower extremity amputations in diabetic and non-diabetic subjects in Madrid, Spain. *Diab Metab.* 1997;23:519-23.