



Fig. 2. Valores de catecolaminas y metanefrinas totales en orina en individuos con y sin feocromocitoma. La línea discontinua señala el cut-off diagnóstico.

TABLA 1. Comparación de la eficacia diagnóstica de las pruebas bioquímicas para la detección de feocromocitoma

Prueba bioquímica	Sensibilidad	Especificidad
Metanefrina y normetanefrina fraccionadas	5/5 (100%)	112/113 (99,1%)
Catecolaminas totales en orina	5/5 (100%)	101/113 (89,4%)
Metanefrinas totales en orina	5/5 (100%)	100/113 (88,5%)
Catecolaminas y metanefrinas totales en orina	5/5 (100%)	93/113 (82,3%)

en el 95% del intervalo de referencia poblacional no es adecuado como *cut-off* diagnóstico ya que pacientes con paroxismos o hipertensión mal controlada, pero sin feocromocitoma, con frecuencia superan este límite². El cálculo de la sensibilidad y la especificidad, tomando el límite diagnóstico propuesto por Kudva et al² –igual que el doble del límite superior del intervalo de referencia– mantuvo la misma sensibilidad del 100% y especificidad del 99,1%. Aunque supuso bajar el *cut-off* propuesto por el fabricante desde 90 a 80,5 pg/ml, en la metanefrina, y de 200 a 169,6 pg/ml, en la normetanefrina plasmática, no aumentó el número de falsos positivos.

Los pacientes afectados de feocromocitoma presentaron un aumento medio en la concentración de 7,6 veces para las metanefrinas urinarias y de 6,6 veces para las plasmáticas. El aumento de las metanefrinas urinarias fue superior al de las plasmáticas en 2 de los pacientes con feocromocitoma, mientras que el aumento de metanefrinas plasmáticas fue superior en 3 pacientes.

En los individuos sin feocromocitoma, se encontró una correlación positiva entre la concentración de normetanefrina plasmática y la edad. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos en ninguno de los parámetros estudiados.

DISCUSIÓN

Debido a los inconvenientes con frecuencia asociados con la recogida de orina de 24 h, especialmente en lo referente a la recolección incompleta de la muestra y la incomodidad para el paciente, se ha pretendido de forma insistente encontrar una prueba diagnóstica basada en la obtención de una muestra sanguínea. La posibilidad de utilizar muestras plasmáticas para el diagnóstico de feocromocitoma, sin la necesidad adicional de usar muestras urinarias, representaría un beneficio en muchos centros debido a la posibilidad de prescindir de la recogida de la orina de 24 h. La determinación plasmática en la mayoría de los casos únicamente representaría añadir una solicitud más a la petición de bioquímica general, sin necesidad de efectuar una extracción sanguínea suplementaria, y sería útil en algunos casos de insuficiencia renal. Además, supone un método de elección en pediatría por la dificultad de la recolección completa de orina de 24 h². Es conveniente mantener la obtención de la muestra plasmática en estado de reposo y posición de decúbito supino, condiciones idénticas a las que se utilizan para las catecolaminas plasmáticas, aunque existen estudios que indican que las metanefrinas plasmáticas son menos susceptibles que las catecolaminas a factores externos como el cambio de postura⁴.

Las pruebas bioquímicas actualmente disponibles para la confirmación o la exclusión de feocromocitoma presentan una sensibilidad y una especificidad elevadas. Sin embargo, la aproximación óptima al diagnóstico bioquímico de feocromocitoma es tema de debate. Deben tenerse en cuenta varios factores, como la eficacia diagnóstica de las pruebas, la realización de una o más pruebas y el coste que comportan, las ventajas y los inconvenientes del tipo de muestra (plasma

u orina) o las características de la población que se van a estudiar.

Los estudios se ponen de acuerdo en mostrar las metanefrinas libres en plasma como prueba más sensible. Basándose en el análisis de las curvas ROC, que muestran un mayor poder diagnóstico en las metanefrinas plasmáticas que en las catecolaminas y las metanefrinas en orina, incluso cuando éstas se combinan, varios autores proponen la determinación de las metanefrinas en plasma como única prueba que realizar³⁻⁵.

Sin embargo, a pesar del mayor poder diagnóstico global de las metanefrinas plasmáticas, varios estudios encuentran que su especificidad es ligeramente inferior a la de las metanefrinas en orina, que a su vez presentan una menor sensibilidad que las obliga a combinarse con las catecolaminas para evitar falsos negativos^{2,7}.

De los resultados obtenidos en nuestro estudio, sin embargo, destaca que mientras con las catecolaminas y las metanefrinas urinarias se encontraron, respectivamente, 12 y 13 resultados falsos positivos, sólo se encontró un falso positivo con la determinación mediante inmunoensayo de las metanefrinas plasmáticas, incluso tras situar el límite en el doble del límite superior del intervalo de referencia. Esta aparente contradicción entre nuestros resultados y los previamente descritos podría atribuirse, en parte, a una mayor especificidad analítica del método de inmunoensayo utilizado para la determinación de las metanefrinas plasmáticas respecto a los métodos espectrofotométricos utilizados para la determinación de las metanefrinas y las catecolaminas urinarias. No obstante, el número de pacientes incluidos en nuestro estudio a lo largo de 1 año no es tan elevado como en las grandes series evaluadas en otros estudios, lo que también puede contribuir a explicar las diferencias encontradas.

Por otro lado, varios autores encuentran una correlación significativa entre la edad y la concentración de normetanefrina en pacientes sanos, lo que se ha relacionado con un mayor número de falsos positivos en los pacientes de más edad⁷. En los individuos sin feocromocitoma de nuestra serie hallamos también una correlación positiva entre ambas variables. No encontramos diferencias significativas entre sexos en las concentraciones de ninguno de los parámetros bioquímicos evaluados en los pacientes sin feocromocitoma. Las metanefrinas en orina presentaron una elevación de magnitud proporcional a las plasmáticas en el conjunto de feocromocitomas.

En 3 individuos no fue posible determinar la existencia o no de feocromocitoma. Eran 2 pacientes con antecedentes de feocromocitoma y 1 diagnosticado de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2), en los que las catecolaminas y/o las metanefrinas urinarias estaban elevadas.

Los estudios con grandes series para la evaluación de las metanefrinas plasmáticas se han realizado mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía gas-líquido. En nuestro estudio se utilizó un método de inmunoensayo. Estudios comparativos entre

los inmunoensayos para las metanefrinas en orina y los métodos cromatográficos indican que los primeros son adecuados para establecer el diagnóstico de feocromocitoma⁸. El inmunoensayo es más accesible para la mayoría de laboratorios clínicos y es en este sentido una alternativa a las técnicas cromatográficas, de mayor complejidad. Aunque, desde un punto de vista teórico, la detección de interferencias en el inmunoensayo es más difícil que en la cromatografía, se ha descrito la ausencia de interferencias farmacológicas cuando se determinan las catecolaminas y las metanefrinas urinarias mediante inmunoensayo⁹. La revisión de la historia clínica de los 20 individuos con resultados falsos positivos en las metanefrinas y/o las catecolaminas urinarias en nuestro estudio revela la presencia de fármacos potencialmente interferentes en su determinación en 4 casos. Además, en 2 casos de catecolaminas urinarias elevadas los pacientes presentaban un contexto clínico grave, lo que es compatible con activación simpática no relacionada con la presencia de tumores de células cromafines. En todos estos casos, las concentraciones de metanefrinas plasmáticas no estuvieron elevadas.

En conclusión, la determinación de las metanefrinas plasmáticas libres mediante técnicas de inmunoensayo, supone la incorporación de una prueba de gran eficacia para el diagnóstico de feocromocitoma, asequible para una gran mayoría de laboratorios, con la capacidad de constituir una alternativa válida a las determinaciones urinarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Calvet L, García-Mayor RV. Incidence of pheochromocytoma in South Galicia, Spain. *J Intern Med.* 1994;236:675-7.
2. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4533-9.
3. Lenders JWM, Keiser HR, Goldstein DS, Willemsen JJ, Friberg P, Jacobs MC, et al. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Intern Med.* 1995;123:101-9.
4. Raber W, Rafflesberg W, Bischof M, Scheuba C, Niederle B, Gasic S, et al. Diagnostic efficacy of unconjugated plasma metanephrines for the detection of pheochromocytoma. *Arch Intern Med.* 2000;160:2957-63.
5. Lenders JWM, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg HR, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which is the best test? *JAMA.* 2002;287:1427-34.
6. Mc Nemar Q. Note on the sampling error of the differences between correlated proportions or percentages. *Psychometrika.* 1947;12:153-7.
7. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:553-8.
8. Wolthers BG, Kema IP, Volmer M, Wesemann R, Westermann J, Man B. Evaluation of urinary metanephrine and normetanephrine enzyme immunoassay (ELISA) kits by comparison with isotope dilution mass spectrometry. *Clin Chem.* 1997;43:114-20.
9. Wassell J, Reed P, Kane J, Weinkove C. Freedom from drug interference in new immunoassays for urinary catecholamines and metanephrines. *Clin Chem.* 1999;45:2216-23.

Consumo de café y diabetes mellitus

G. ROJO-MARTÍNEZ, S. MORCILLO, M.C. ALMARAZ
 Y F. SORIGUER

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Civil. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

COFFEE CONSUMPTION AND DIABETES MELLITUS

The association between coffee consumption and various diseases, mainly cardiovascular diseases and cancer but also psychiatric disorders and, more recently, diabetes mellitus, has been investigated for many years.

In the present article, we review the evidence available on the association between coffee intake and the risk of diabetes and briefly review the association between coffee intake and cardiovascular disease.

Studies on the association between coffee intake and diabetes report contradictory results; while some large cohort studies seem to indicate a protective effect against the development of diabetes mellitus, intervention studies (all short-term) usually demonstrate a harmful effect on glucose metabolism.

The association between coffee consumption and the risk of diabetes mellitus is far from being definitively established. The relationship between coffee intake and health may be influenced not only by the presence of bioactive substances in coffee (which, moreover, have opposite effects on glucose metabolism, for example) but also by the way the beverage is prepared (filtered, boiled, express, instant, natural or dark-roasted...), which affects its final composition. The relationship between coffee consumption and other dietary and health-related factors (alcohol intake, smoking, physical activity, even the habit of taking an afternoon nap) may also be of influence. These factors may have a direct effect on the aspects of health influenced by the components of coffee.

Key words: Coffee. Caffeine. Diabetes mellitus. Chlorogenic acid. Antioxidants.

Desde hace muchos años se ha estudiado la relación entre el consumo de café y diversas enfermedades, principalmente cardiovasculares y cáncer, pero también enfermedades psiquiátricas y, más recientemente, relación con la diabetes mellitus.

En este trabajo revisaremos los datos disponibles sobre la relación entre el café y el riesgo de presentar diabetes, con una breve referencia a la relación del café con las enfermedades cardiovasculares.

Los trabajos sobre la relación entre la ingesta de café y la presencia de diabetes son divergentes, ya que, mientras algunos grandes estudios de cohortes parecen indicar un efecto protector sobre la aparición de diabetes mellitus, los estudios de intervención (todos a corto plazo) suelen demostrar un efecto deletéreo sobre el metabolismo glucídico. Las relaciones entre el consumo de café y el riesgo de presentar diabetes mellitus están lejos de establecerse definitivamente. Posiblemente, la relación entre el consumo de café y la salud esté condicionada no sólo por la presencia de sustancias bioactivas en el café –que además poseen efectos opuestos sobre el metabolismo glucídico, por ejemplo–, sino también por la forma de preparar la bebida (filtrado, hervido, expreso, instantáneo, natural o torrefacto...) que altera su composición final, y por otro lado por la asociación entre el consumo de café y otros hábitos dietéticos o no (ingesta de alcohol, tabaquismo, actividad física, incluso costumbre de dormir la siesta) que pueden influir de manera directa en los aspectos de la salud en los que también parecen influir los componentes del café.

Palabras clave: Café. Cafeína. Diabetes mellitus. Ácido clorogénico. Antioxidantes.

INTRODUCCIÓN

El café es una de las bebidas más consumidas en todo el mundo. Es un alimento prácticamente acalórico (5 kcal/100 g) que, sin embargo, contiene un gran número de sustancias bioquímicamente activas; una de las más importantes es la cafeína, un derivado de las xantinas, pero además es una fuente importante de polifenoles y compuestos fenólicos, como los ácidos clorogénico y cafeico, que tienen como propiedades generales ser antioxidantes, ejercer efectos quelantes y modular la actividad de varios sistemas enzimáticos¹.

Debido a los fácilmente reconocibles efectos del café sobre el organismo, desde hace muchos años se ha estudiado la relación entre su consumo y diversas enfermedades, principalmente cardio-

Correspondencia: Dra. G. Rojo-Martínez.
 Laboratorio de Investigación. Servicio de Endocrinología y Nutrición.
 Pabellón 5. Sótano. Hospital Civil. Hospital Universitario Carlos Haya.
 Pl. Hospital Civil, s/n. 29009 Málaga. España.
 Correo electrónico: gemma.rojo.exts@juntadeandalucia.es

Manuscrito recibido el 10-1-2005; aceptado para su publicación el 9-5-2005.

vasculares y cáncer, pero también enfermedades psiquiátricas y más recientemente sobre la diabetes mellitus.

Sin pretender que este trabajo sea una revisión sistemática, discutiremos algunos de los datos disponibles sobre la relación entre el café y el riesgo cardiovascular, y entre el café y la diabetes.

El examen de la base de datos Pubmed, a través de la herramienta Entrez, de la US National Library of Medicine (NCBI), ofrece 103 documentos cuando se utiliza como criterio de búsqueda “(caffeine OR coffee) AND diabetes mellitus risk”, mientras que el criterio “(caffeine OR coffee) AND cardiovascular risk” rinde 212 documentos; sin embargo, la mayoría de ellos no están focalizados en la relaciones buscadas, sino que aparecen en los trabajos como cofactores de otras relaciones.

CONSUMO DE CAFÉ Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Existe una gran controversia en cuanto a la influencia del café o la cafeína sobre el riesgo cardiovascular. Algunos metaanálisis ponen de manifiesto la existencia de asociación sólo en los estudios de casos y controles, mientras que en los estudios de cohortes los resultados son contradictorios². Incluso algunos estudios no encuentran diferencias entre la ingesta de café con o sin cafeína y el riesgo cardiovascular³.

Panagiotakos et al⁴, en un estudio de casos y controles, han puesto de manifiesto una relación sigmoidal entre el consumo de café y el riesgo de desarrollar un síndrome coronario agudo, aunque no tienen en cuenta el consumo de descafeinado, colas, té o chocolate. La forma de la relación podría explicar los resultados contradictorios de otros estudios. Como hipótesis patofisiológicas discuten:

1. El incremento de los valores de homocisteína con el consumo de café⁵. En un gran estudio transversal en Noruega, con más de 16.000 personas, la mayoría de las cuales tomaban café filtrado, se ha demostrado una relación directa entre el consumo de café y los valores de homocisteína séricos⁶, relación que se intensifica por el tabaquismo.

2. Podría haber diferencias de riesgo entre tomar café hervido o filtrado, ya que el hervido parece aumentar los lípidos sanguíneos⁷, aunque el riesgo asociado al consumo de café parece independiente de los valores de lípidos y glucosa en sangre.

3. Finalmente, el efecto protector puede deberse a la presencia de antioxidantes en el café, como los polifenoles.

Sin embargo, Happonen et al⁸ encuentran un incremento del riesgo de padecer episodios cardiovasculares en un estudio de cohortes, con independencia de la presencia de otros factores de riesgo, aunque en este

trabajo el grupo control incluye tanto a los que no toman café en absoluto como a los que toman pequeñas cantidades (menos de 375 ml/día).

Por otra parte, en un reciente estudio de casos y controles en Italia, ingerir más de 3 tazas de café no contribuía al riesgo cardiovascular, aunque en este trabajo el riesgo atribuible al tabaquismo se ve aumentado, entre otros factores, por la alta ingesta de café⁹, mientras que el alto consumo de café no parece tener relación con la mortalidad postinfarto, incluso muestra un efecto protector en los primeros meses tras el episodio cardiovascular¹⁰. Otros estudios anteriores demuestran que, mientras que el consumo de té protege de la muerte súbita en un estudio de casos y controles, no sucede lo mismo con el de café, con o sin cafeína¹¹.

En un estudio sobre una población italiana¹², no se ha encontrado relación entre el consumo de café y la prevalencia de episodios cardiovasculares, a pesar de encontrar más factores de riesgo cardiovascular en los consumidores habituales de café (lípidos plasmáticos elevados, tabaquismo, alta ingesta de alcohol); sin embargo, la prevalencia de diabetes e hipertensión en estos sujetos es más baja que en los que nunca toman café.

CONSUMO DE CAFÉ Y RIESGO DE DIABETES

En un estudio de cohortes en la población general de los Países Bajos, con más de 17.000 sujetos investigados mediante cuestionarios autoadministrados, el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 disminuye de manera dependiente de la dosis con el consumo de café, ajustado por diversas variables¹³. En este estudio, ni el consumo de té ni el de café descafeinado (muy bajo para que sea significativo), se asocian con el riesgo de diabetes.

Sin embargo, unos meses después de la publicación del trabajo de Van Dam y Feskens¹³, en un estudio muy similar en Finlandia, Reunanen et al¹⁴ no encuentran relación entre consumo de café y diabetes.

El seguimiento de una cohorte de indios Pima durante 11 años en Estados Unidos por medio de sobrecargas orales de glucosa (SOG) periódicas no logró poner de manifiesto una diferente incidencia de diabetes entre consumidores de café y no consumidores y observaron un mayor consumo de café entre los grupos sociales más desfavorecidos, que a su vez son los que suelen presentar un mayor riesgo de presentar diabetes¹⁵. Estos autores argumentan que el estudio de Van Dam y Feskens podría estar sesgado por la baja probabilidad de diagnosticar diabetes en segmentos socioculturales bajos, a los que estaba asociado el consumo elevado de café.

Muy recientemente se han publicado los resultados de 2 cohortes que demuestran una relación entre el consumo de café y cafeína, y un menor riesgo de presentar diabetes.

TABLA 1. Artículos que estudian el riesgo de presentar diabetes tipo 2, resistencia a la insulina o hiperglucemia, en función de la ingesta habitual de café

Referencia bibliográfica	Tipo de estudio	Población y número de sujetos	Tipo de cuestionario
Van Dam y Feskens ¹³	Cohorte	Países Bajos, 17.000 sujetos de población general, 125.774 personas-año	Datos de diabetes autorreferidos
Reunanen et al ¹⁴	Cohorte	Finlandia, 19.518 sujetos de población general, 304.227 personas-año	Datos de diabetes de registros de consumo de medicamentos
Saremi et al ¹⁵	Cohorte, 11 años	Estados Unidos, 2.680 sujetos Pima	Datos de diabetes por SOG
Salazar-Martínez et al ¹⁶	Cohorte, 12-20 años	Estados Unidos, 41.000 varones y 84.000 mujeres sanitarios cualificados	Datos de diabetes autorreferidos
Tuomilehto et al ¹⁷	Cohorte, 12 años	Finlandia, 16.600 sujetos de población general, 175.682 personas-año	Datos de diabetes de registros sanitarios
Rosengren et al ²⁴	Cohortes, 18-20 años	Suecia, 1.361 mujeres	Datos de diabetes autorreferidos por registros o por glucemia en ayunas y seguimiento
Soriguer et al ²⁰	Transversal	España, 1.020 sujetos de población general	Datos de diabetes por SOG
Isogawa et al ²¹	Transversal	Japón, 4.620 sujetos sanos	No informado
Agardh et al ²²	Transversal	Suecia, 8.000 sujetos de población general	Datos de diabetes por SOG
Arnlov et al ²³	Transversal	Suecia, 936 varones ancianos sin diabetes	Datos de IR por pinzamiento hiperinsulinémico euglicémico y SOG

DM: diabetes mellitus; SOG: sobrecarga oral de glucosa; IG: intolerancia a la glucosa.

Salazar-Martínez et al¹⁶ evalúan el consumo de café y cafeína de cualquier origen en una cohorte de 41.000 varones y 84.000 mujeres (sanitarios cualificados todos y, por tanto, se obvia el efecto del nivel sociocultural) de 40 a 75 años. El estudio se realiza por medio de un cuestionario enviado por correo cada 2 años (12-20 años de seguimiento). Encuentran que el consumo de café se asocia un bajo riesgo de diabetes en ambas cohortes, ajustado por edad e índice de masa corporal (IMC). El ajuste por más variables no altera los resultados apreciablemente.

Igual sucede con el consumo de café descafeinado, pero no llega a ser significativo, mientras que con el té los autores no encuentran relación alguna. Sí lo hacen con el total de cafeína consumida, y tanto el consumo de café como de cafeína contribuyen independientemente al riesgo.

En un estudio publicado casi al mismo tiempo, Tuomilehto et al¹⁷ presentan los datos de 3 cohortes de Finlandia con 16.600 participantes en total, de 35 a 64 años, y 12 años de seguimiento. Utilizan también cuestionarios autoadministrados, aunque en este caso el peso, la talla y la presión arterial se midieron por personal entrenado. La presencia de diabetes en cada individuo se determinó examinando los registros del sistema sanitario. Tras ajuste por edad y año de estudio, el consumo de café se asoció con un mayor IMC

y tabaquismo, y una menor presión arterial, nivel educativo, actividad física, y consumo de té y alcohol. Tras ajustar la asociación por estas variables, el riesgo de diabetes disminuye con el consumo de café. Sin embargo, la estratificación por diversos factores hace desaparecer el riesgo en algunos estratos, por ejemplo el riesgo deja de ser significativo en fumadores (pero se mantiene en no fumadores); éste también desaparece en sujetos con normopeso, obesos, bebedores de alcohol y los que toman café filtrado o hervido.

Pocos trabajos examinan la relación entre café y diabetes mellitus tipo 1; sin embargo, en 1994, Virtanen et al¹⁸ publicaron los resultados de un estudio de casos y controles donde encontraban un mayor riesgo de desarrollar diabetes en niños que consumían habitualmente café o té antes del diagnóstico; si embargo, el consumo de estas bebidas durante el embarazo no estaba relacionado con la aparición posterior de la enfermedad.

La mayor parte de los estudios están realizados en países donde el café se toma filtrado o hervido, y se ha demostrado que dependiendo de cómo se prepare el café, su composición y riqueza en componentes activos pueden variar mucho. En el área mediterránea el café suele tomarse “expreso”, esto es, se utiliza vapor recalentado para extraer una infusión de los granos de café previamente molidos. En esta forma de prepara-