

¿Se puede prevenir la diabetes?

- 1** Prediabetes: definición y características
- 2** Evidencia de las intervenciones en prediabetes
- 3** Conclusiones

hoja de noticias y observacion(es)

el ojo de
Markov

1 Prediabetes: definición y características

- La prediabetes se considera un estado intermedio entre la normalidad y la diabetes e incluye las dos situaciones siguientes:
 - **Glucemia basal alterada (GBA):** glucemia basal entre 100-125 mg/dl.
 - **Intolerancia a la glucosa (ITG):** glucemia entre 140-199 mg/dl a las 2 horas de un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) con 75 g. de glucosa.
- **No es una enfermedad**, aunque se considera marcador de riesgo para diabetes y enfermedad cardiovascular.
- **No existen evidencias que apoyen los programas de cribado poblacional** para el diagnóstico precoz de la diabetes. La detección oportunista por el médico de familia en grupos de riesgo tiene una aceptable relación coste-efectividad.
- **En general, la tasa de conversión a diabetes tipo 2 (DM 2) es del 23-25%.** La incidencia anual se sitúa en 11 casos/1.000 personas.
- **Las intervenciones** que han mostrado **mayor beneficio** en el estado preclínico son las dirigidas a **modificar el riesgo cardiovascular** y se debe actuar de forma conjunta sobre todos los factores (tabaco, HTA, dislipemia, obesidad, etc.).

(GedapS 2004)

2 Evidencia de las intervenciones en prediabetes

ESTUDIOS QUE VALORAN MODIFICACIÓN DE ESTILOS DE VIDA (MEV)*

DPS: Valora la **intervención dietética más ejercicio** en 523 personas con ITG, 55 años, IMC 31 kg/m² durante un seguimiento de 3,2 años. (*N Engl J Med 2001;344:1343*)

Se observó una menor incidencia de diabetes en el grupo de intervención (3,2%) frente al grupo control (7,8%).

Otros dos estudios valoran **la dieta, ejercicio físico y ambas** frente al grupo control sin intervención:

Da Qing: 577 personas y con ITG, 45 años, IMC 26 kg/m², y una duración de 6 años. (*Diabetes Care 1997;20:537*)

Se observó una reducción significativa de la progresión a DM 2 en todos los grupos con intervención, respecto al grupo control. Los valores de incidencia fueron los siguientes:

- Intervención dietética: 10%
- Ejercicio físico: 8,3%
- Intervención dietética+ejercicio: 9,6%
- No intervención o grupo control: 15,7%

Pittsburg: 154 individuos con antecedentes de diabetes familiar y sobrepeso (IMC 36 kg/m²), 46 años y con una duración de estudio de 2 años. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de diabetes entre los grupos. (*Diabetes Care 1998;21:350*)

Metaanálisis de varios estudios, entre ellos el DPS, Da Qing, y DPP (con un brazo de tratamiento farmacológico). Se observó una reducción en la incidencia de DM 2 en los grupos con intervención frente al control; RR=0,55 (IC95% 0,44-0,69). (*Diabetes Care 2005;28:2780*)

Las modificaciones de estilo de vida (dieta y ejercicio) reducen la progresión de prediabetes (ITG) a diabetes.

ESTUDIOS QUE VALORAN INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA vs MEV*

Dos estudios valoran el tratamiento con metformina y la MEV (dieta y ejercicio físico) frente a ausencia de intervención:

DPP: 3234 personas con ITG, 51 años, IMC 34 kg/m² y un periodo de seguimiento de 2,8 años. (*N Engl J Med 2002;346:393*)

Se observó una reducción significativa de la incidencia de DM 2 en el grupo de modificación de estilos de vida respecto a ambos grupos: metformina y control. **La MEV fue más eficaz que la metformina:**

- Modificación de estilos de vida: 4,8%
- Metformina: 7,8%
- Ausencia de intervención: 11%

IDPP: 531 individuos con ITG, 45 años, IMC 26 kg/m² y una duración de 2,5 años. (*Diabetología 2006;49:289*)

La incidencia de DM 2 fue menor en los grupos de intervención (MEV, metformina o ambas) que en el control. No se encontraron diferencias entre las distintas intervenciones:

- Modificación de estilos de vida: 13,1%
- Metformina: 13,5%
- MEV + metformina: 13,2%
- Ausencia de intervención: 18,3%

El tratamiento con metformina no añade ninguna ventaja a la MEV, siendo esta última la estrategia más eficaz. Además, la intervención con MEV está exenta de algunos efectos secundarios, presentes en el tratamiento con metformina.

ESTUDIOS QUE VALORAN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO VERSUS PLACEBO*

XENDOS: Compara la incidencia de diabetes entre el grupo de intervención dietética más **orlistat** y el de intervención dietética más placebo en 3305 individuos obesos (IMC 37 kg/m²), de 43 años y durante un periodo de 4 años. El porcentaje de casos nuevos anuales de DM 2 por cada 100 individuos tratados fue menor en el grupo tratado con orlistat (0,73%) que en el tratado con placebo (1,05%). Es **necesario tratar a 300 obesos para evitar un caso de diabetes cada año**. Los problemas digestivos fueron muy frecuentes en el grupo tratado con orlistat (91%). La diferencia en la reducción de peso fue clínicamente poco relevante (5,8 vs 3 Kg en los grupos con orlistat y placebo respectivamente a lo largo de 4 años). (*Diabetes Care 2004;27:155*)

STOP-NIDDM: Compara la eficacia de **acarbosa** frente a placebo en 1429 personas con ITG. La definición de nuevo caso de DM 2 no se hizo en base a los consensos, por lo que el resultado, aunque es significativo y favorable al grupo de acarbosa (HR de nuevos casos de DM 2 = 0,75, IC95% 0,63-0,90), tiene difícil interpretación. Además, un 31% de las personas asignadas al grupo de tratamiento se retiraron del estudio. Las reacciones adversas más frecuentes fueron flatulencia y diarrea. (*Lancet 2002;359:2072*)

Los datos de los estudios no apoyan la utilización de orlistat y acarbosa en la disminución o prevención de DM 2.

*Los valores de la edad y el IMC reflejados en los estudios son valores medios. Las incidencias reflejadas se refieren al número de casos nuevos por cada 100 individuos/año, y están tomados de la siguiente fuente: Prescrire 2006;26:676.

ENSAYO DREAM: ¿Rosiglitazona y ramiprilo son eficaces en la prevención de la DM 2?

Estudio aleatorizado con un diseño factorial 2x2 en el que se incluyeron 5269 personas con GBA o ITG (prediabetes), 55 años de edad media, IMC 30,5 Kg/m² y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular.

El objetivo del estudio fue determinar si **ramiprilo (15 mg/día) y/o rosiglitazona (8 mg/día) previenen o retrasan la aparición de DM 2.**

La variable principal es determinar la incidencia de diabetes o muerte por cualquier causa durante el periodo de tratamiento.

La variable secundaria es una variable combinada de eventos cardiovasculares (IAM, ictus, muerte cardiovascular, fallo cardiaco, etc) y eventos renales. (*Diabetología 2004;47:1519*)

RESULTADOS CON ROSIGLITAZONA

- Se observaron diferencias significativas en la variable principal (combinado de diabetes o muerte) a favor de la rosiglitazona (HR= 0,40 IC 95% 0,35-0,46). Esta diferencia fue debida a la **menor incidencia de diabetes en el grupo tratado** (HR=0,38, 0,33-0,44). En la variable **mortalidad no se detectaron diferencias significativas.**
- En cuanto a la variable secundaria (eventos cardiacos y renales), no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.
- La tasa global de eventos cardiovasculares fue similar en ambos grupos, sin embargo, la incidencia de **insuficiencia cardiaca fue mayor** en el grupo tratado con **rosiglitazona** (0,5% vs 0,1% p=0,01). Así mismo, se detectaron diferencias en contra del grupo tratado tanto en la aparición de **edemas periféricos** (6,8% vs 4,9%, p=0,003), como en el **aumento de peso.**

(*Lancet 2006;368:1096*)

RESULTADOS CON RAMIPRILLO

- **No se observaron diferencias** significativas en la **variable principal** entre ramiprilo y control.
- Respecto a la **variable secundaria**, sólo se han analizado los eventos cardiacos, en los que no se encontraron diferencias. Los eventos renales y el combinado cardiorenal, aun no se han analizado.

(*N Engl J Med 2006;355:1551*)

INDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS DE ROSIGLITAZONA

En la actualidad, está autorizada para el tratamiento de DM2, no para prevenir su aparición:

- **En monoterapia:** en pacientes (especialmente aquellos con sobrepeso) con control insuficiente con dieta y ejercicio en los que el tratamiento con metformina se considera inadecuado por existir contraindicaciones o intolerancia.
- **En doble terapia oral en combinación con:**
 - **Metformina**, en pacientes (especialmente aquellos con sobrepeso) con control glucémico insuficiente a pesar de recibir la dosis máxima tolerada en monoterapia con metformina.
 - **Sulfonilurea**, sólo en pacientes con contraindicación o intolerancia a metformina, con control glucémico insuficiente a pesar del tratamiento en monoterapia con una sulfonilurea.
- **En triple terapia oral en combinación con:**
 - Metformina y una sulfonilurea, en pacientes (especialmente aquellos con sobrepeso) con control glucémico insuficiente a pesar de la doble terapia oral.

Seguridad con rosiglitazona:

Trastornos cardiacos: Debe utilizarse con precaución en personas con al menos un factor de riesgo de insuficiencia cardiaca, aumentar la dosis gradualmente y controlar el aumento de peso, la aparición de edema periférico y otros signos y síntomas de insuficiencia cardiaca.

Trastornos hepatobiliares: puede aparecer disfunción hepatocelular y elevación de transaminasas. Requiere especial atención, dada la hepatotoxicidad que obligó a la retirada de troglitazona.

Trastornos oculares: edema macular.

- Los resultados favorables de **rosiglitazona** en la disminución de incidencia de diabetes deben valorarse junto con la ausencia de datos del beneficio a largo plazo y los efectos adversos de este fármaco.
- Se precisan estudios que comparen el tratamiento con rosiglitazona frente a la intervención dietética y/o ejercicio, estrategia que ha demostrado ser eficaz en la disminución de la incidencia de diabetes.
- Es difícil justificar el uso de un medicamento que produce aumento de peso en individuos en los que el control del peso es una estrategia clave en su tratamiento preventivo.
- Con los resultados del estudio DREAM, **ramiprilo** no se puede recomendar para la prevención de la DM 2.

3 Conclusiones/recomendaciones

- La **prediabetes** (ITG y GBA) **no debe considerarse enfermedad**, es un marcador de riesgo para diabetes y enfermedad cardiovascular.
- Las personas con prediabetes se beneficiarán más de un **control de todos los factores de riesgo cardiovascular** que únicamente del manejo de la hiperglucemia.
- El **ejercicio físico y el control del peso** son útiles para **prevenir la DM 2**, incluso en individuos de máximo riesgo. De hecho, en pacientes con **ITG, la mayor reducción del riesgo** se ha conseguido con **cambios en estilo de vida.**
- El uso de **fármacos** (metformina, orlistat, acarbosa) en individuos con prediabetes **no ha demostrado ser mejor que los cambios en estilo de vida.** Su utilización puede conllevar la aparición de **reacciones adversas** y su **efecto finaliza al retirar el fármaco**, a diferencia de las intervenciones con dieta y ejercicio físico, cuyo efecto se mantiene.
- La **rosiglitazona y el ramiprilo**, recientemente evaluados en el ensayo DREAM, no ofrecen un beneficio adicional en este sentido.
- Es necesario ser **prudentes** a la hora de **instaurar medidas farmacológicas de prevención:** la administración de fármacos, con los consiguientes riesgos asociados puede suponer más riesgo que el hipotético beneficio que se consigue con ellos.
- Según la revista **Prescrire:** en la actualidad, **ningún medicamento ofrece un balance beneficio-riesgo suficientemente favorable para ser recomendado en la prevención de diabetes.** Faltan datos concluyentes sobre mortalidad y sobre los acontecimientos cardiovasculares, ya que los que aportan son escasos y no tienen suficiente relevancia clínica.